

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Abacavir Aurobindo 300 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimate)

Comprimate filmate de culoare galbenă, biconvexe, în formă de capsule, marcate cu 'D' și cu '300' de o parte și de alta a liniei mediane pe o parte și plane și cu o linie mediană pe cealaltă parte. Comprimatul poate fi divizat în două doze egale. [Dimensiune: aproximativ 18,6 x 7,3 mm]

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Abacavir Aurobindo este indicat în terapia antiretrovirală asociată pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) la adulți, adolescenți și copii (vezi pct. 4.4 și 5.1). Demonstrarea beneficiului administrării Abacavir Aurobindo se bazează în principal pe rezultatele studiilor efectuate cu regimul de administrare de două ori pe zi, la pacienți adulți netratați anterior, în cadrul terapiei asociate (vezi pct. 5.1).

Înainte de începerea tratamentului cu abacavir, trebuie realizată o evaluare pentru depistarea alelei HLAB*5701 la 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

Doze

Abacavir Aurobindo trebuie prescris de către medici cu experiență în abordarea terapeutică a infecției cu virusul HIV.

Abacavir Aurobindo poate fi luat cu sau fără alimente.

Pentru a se asigura administrarea completă a dozei de medicament, comprimatele trebuie înghițite întregi, fără a fi zdrobite.

Pentru copiii cu vârsta de peste 3 luni și greutatea sub 14 kg și pentru acei pacienți pentru care administrarea comprimatelor este inadecvată, poate fi verificat dacă există disponibile alte forme farmaceutice adecvate.

Alternativ, în cazul pacienților care nu pot înghiți comprimatele, acestea pot fi sfărâmate și amestecate cu o cantitate mică de alimente semi-solide sau lichid, care trebuie înghițite imediat (vezi pct. 5.2).

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

Doza recomandată de Abacavir Aurobindo este de 600 mg pe zi. Aceasta poate fi administrată fie 300 mg (un comprimat), de două ori pe zi, fie 600 mg (două comprimate) o dată pe zi (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Copii (cu greutatea mai mică de 25 kg):

Se recomandă pentru Abacavir Aurobindo comprimate, utilizarea metodei de dozaj în funcție de greutatea corporală.

Copii cu greutatea cuprinsă între ≥ 20 kg și < 25 kg: Doza recomandată este de 450 mg pe zi. Aceasta poate fi administrată fie 150 mg (o jumătate de comprimat), dimineața și 300 mg (un comprimat întreg) seara, sau 450 mg (un comprimat și jumătate dintr-un alt comprimat) o dată pe zi.

Copii cu greutatea cuprinsă între 14 kg și < 20 kg: Doza recomandată este de 300 mg pe zi. Aceasta poate fi administrată fie 150 mg (o jumătate de comprimat) de două ori pe zi, fie 300 mg (un comprimat întreg) o dată pe zi.

Copii cu vârsta sub trei luni: Experiența clinică privind utilizarea la copii cu vârsta sub trei luni este limitată și datele disponibile sunt insuficiente pentru a face recomandări specifice cu privire la doză (vezi pct. 5.2).

Pacienții care trec de la schema de administrare de două ori pe zi la schema de administrare de o dată pe zi, trebuie să ia doza recomandată o dată pe zi (așa cum este descris mai sus) la aproximativ 12 ore de la ultima doză zilnică corespunzătoare schemei de administrare de două ori pe zi, și apoi să continue cu administrarea dozei recomandate o dată pe zi (așa cum este descris mai sus) la aproximativ fiecare 24 ore. Când se revine la schema de administrare de două ori pe zi, pacienții trebuie să ia doza zilnică recomandată de două ori pe zi la aproximativ 24 de ore de la ultima doză de o dată pe zi.

Categorii speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor de Abacavir Aurobindo la pacienții cu disfuncție renală. Cu toate acestea, nu este recomandată administrarea Abacavir Aurobindo la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Abacavir este metabolizat în principal la nivel hepatic. Nu se poate face o recomandare fermă de dozaj pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6). În cazul administrării la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă nu sunt disponibile date clinice, prin urmare utilizarea abacavirului nu este recomandată decât dacă este considerată necesară. Dacă abacavir este administrat pacienților cu insuficiență hepatică ușoară, atunci este necesară o monitorizare atentă, inclusiv monitorizarea valorilor concentrației plasmatică ale abacavirului, dacă este posibil (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Vârstnici

Până în prezent nu sunt disponibile date de farmacocinetică la pacienții cu vârstă peste 65 de ani.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă 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

Reacții de hipersensibilitate (vezi, de asemenea, 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 tranzitorii 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 la pacienții care nu sunt purtători ai acestei alele.

Ca urmare, următoarele reguli trebuie respectate:

- Trebuie verificat întotdeauna statusul alelei HLA-B*5701 înaintea inițierii terapiei.
- Tratamentul cu Abacavir Aurobindo 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 Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- **Tratamentul cu Abacavir Aurobindo trebuie întrerupt imediat**, chiar în absența alelei HLA-B*5701, dacă este suspectată o RHS. Întârzierea întreruperii tratamentului cu Abacavir Aurobindo după declanșarea hipersensibilității poate determina o reacție care să pună viața în pericol.
- După oprirea tratamentului cu Abacavir Aurobindo ca urmare a suspectării unei RHS, **tratamentul cu Abacavir Aurobindo sau cu orice alt medicament care conține abacavir** (de exemplu Kivexa, 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 o RHS trebuie sfătuiți să arunce comprimatele de Abacavir Aurobindo rămase.

Descrierea clinică a RHS la abacavir

RHS determinate de abacavir au fost bine caracterizate în cadrul studiilor clinice și pe parcursul expunerii 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 tranzitorie. 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 asociate cu RHS se agravează odată cu continuarea terapiei și pot pune viața în pericol. De obicei, aceste simptome dispar după întreruperea administrării abacavir.

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.

Disfuncție mitocondrială în urma expunerii in utero

Analogii nucleoz(t)idici 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 nucleoz(t)idici, 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.

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-au raportat cazuri de pancreatită, dar relația de cauzalitate între acestea și tratamentul cu abacavir este incertă.

Tripla terapie nucleozidică

În cazul pacienților cu viremie mare (> 100000 copii/ml), alegerea triplei terapii cu abacavir, lamivudină și zidovudină necesită o atenție specială (vezi pct. 5.1).

Când s-au asociat abacavir, disoproxil-fumarat de tenofovir și lamivudină în cadrul unui regim de administrare o dată pe zi, s-au raportat cazuri de creștere a frecvenței eșecului virusologic și de apariție a rezistenței în stadii timpurii.

Afecțiuni hepatice

Nu s-a stabilit profilul de siguranță și eficacitate al administrării Abacavir Aurobindo la pacienții cu afecțiuni hepatice subiacente importante. Administrarea Abacavir Aurobindo 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, au o frecvență crescută a tulburărilor funcției hepatice și trebuie monitorizați conform ghidurilor de practică medicală curente. Dacă la acești pacienți există dovezi de agravare a afecțiunilor hepatice, trebuie avută în vedere întreruperea sau oprirea tratamentului.

Pacienți cu infecție concomitentă cu virus hepatitic B sau 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 tratamentului

concomitent cu terapie antivirală pentru hepatita B sau C, vă rugăm să citiți și informațiile referitoare la aceste medicamente.

Boală renală

Abacavir Aurobindo nu trebuie administrat pacienților cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 5.2).

Sindromul reactivării imune

În cazul pacienților infectați cu HIV care prezintă un deficit imunitar sever în momentul începerii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie la agenți patogeni asimptomatici sau reziduali oportuniști care determină afecțiuni clinice severe sau agravarea simptomelor. De obicei, astfel de reacții au fost observate în primele săptămâni sau luni după începerea TARC. Exemple relevante sunt retinita cu virus citomegalic, infecțiile micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonia cu *Pneumocystis carinii*. Orice simptom inflamator trebuie evaluat și trebuie început tratamentul atunci când este necesar. Boli autoimune (precum boala Graves și hepatita autoimună) au fost semnalate de asemenea, în cadrul sindromului de reactivare imună; cu toate acestea, timpul de debut este foarte variabil și aceste reacții 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 etilic, 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 terapie TARC. Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Infecții cu germeni oportuniști

Pacienții cărora li se administrează Abacavir Aurobindo sau orice alt tratament antiretroviral pot totuși să facă infecții cu germeni oportuniști și alte complicații ale infecției cu HIV. De aceea, pacienții trebuie să rămână sub observația clinică atentă a unor medici cu experiență în tratamentul acestor boli asociate infecției cu HIV.

Evenimente cardiovasculare

Cu toate că, datele obținute din studii clinice, și observaționale cu abacavir prezintă rezultate inconsecvente, mai multe studii sugerează un risc crescut de evenimente cardiovasculare (în special infarct miocardic) la pacienții tratați cu abacavir. Prin urmare, atunci când se prescrie Abacavir Aurobindo, se vor lua măsuri pentru reducerea la minim a tuturor factorilor de risc care pot fi modificați (de exemplu, fumat, hipertensiune arterială, hiperlipidemie). În plus, atunci când se tratează pacienții cu risc cardiovascular ridicat, trebuie luate în considerare opțiunile de tratament alternative față de regimul care conține abacavir.

Abacavir Aurobindo conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Se poate afirma că probabilitatea de apariție a interacțiunilor între abacavir și alte medicamente, care implică citocromul P450, este mică. Studiile in vitro au arătat că abacavir are potențial de inhibare a citocromului P450 1A1 (CYP1A1). Citocromul P450 nu are un rol important în metabolizarea abacavirului, iar abacavirul are un potențial limitat de inhibare a metabolismului mediat de CYP 3A4. De

asemenea, s-a demonstrat *in vitro* că izoenzimele CYP2C9 sau CYP2D6 nu sunt inhibitate de abacavir în concentrații plasmatiche relevante clinic. În studiile clinice nu s-a observat inducția metabolizării hepatice. De aceea, există o probabilitate mică de interacțiune cu antiretroviralele IP și alte medicamente metabolizate de principalele enzime ale citocromului P450. Studiile clinice au demonstrat că nu există interacțiuni semnificative clinic între abacavir, zidovudină și lamivudină.

Inductorii enzimatici puternici, cum ar fi rifampicina, fenobarbitalul și fenitoina, pot să determine scăderea ușoară a concentrației plasmatiche a abacavirului prin acțiunea lor asupra UDP - glucuroniltransferazei.

Etanol: metabolizarea abacavirului este modificată de consumul de alcool etilic, determinând o creștere de aproximativ 41% a ASC a abacavirului. Aceste observații nu sunt considerate semnificative clinic. Abacavir nu are niciun efect asupra metabolizării etanolului.

Metadonă: în cadrul unui studiu farmacocinetic, administrarea în asociere a 600 mg abacavir de două ori pe zi și metadonă a determinat o reducere de 35% a C_{max} a abacavirului și o prelungire de o oră a T_{max} , însă ASC a rămas nemodificată. Modificările apărute în farmacocinetica abacavirului nu sunt considerate relevante clinic. În acest studiu, abacavirul a determinat creșterea valorii medii a clearance-ului sistemic al metadonei cu 22%. De aceea, inducția enzimelor necesare metabolizării medicamentelor nu poate fi exclusă. Pacienții tratați cu metadonă și abacavir trebuie monitorizați pentru depistarea simptomelor sindromului de întrerupere care indică subdozaj, deoarece poate fi necesară uneori recalcularea dozelor de metadonă.

Retinoizi: retinoizii sunt metabolizați pe calea alcool-dehidrogenazei. Interacțiunea lor cu abacavir este posibilă, dar nu a fost studiată.

Riociguat: *in vitro*, abacavirul inhibă CYP1A1. Administrarea concomitentă a unei doze unice de riociguat (0,5 mg) la pacienții cu HIV care au primit combinația de abacavir / dolutegravir / lamivudină (600 mg / 50 mg / 300 mg o dată pe zi) a condus la o ASC a riociguatului de aproximativ trei ori mai mare ($0-\infty$) în comparație cu ASC istorică a riociguatului ($0-\infty$) raportate la subiecți sănătoși. Este posibil să fie necesară reducerea dozei de Riociguat. Consultați informațiile de prescriere a riociguatului pentru recomandări de dozare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Ca o regulă generală, atunci când se decide folosirea unui medicament antiretroviral pentru tratarea infecției HIV la femeile însărcinate și în consecință reducerea riscului transmiterii verticale la nou născut, trebuie luate în considerare atât datele obținute din studiile la animale, cât și experiența clinică cu femeile gravide.

Studiile efectuate la animale au arătat la șobolan efecte toxice asupra dezvoltării embrionare și fetale, dar nu și la iepure (vezi pct. 5.3). S-a dovedit faptul că abacavirul este carginogen în modelele animale (vezi pct. 5.3). Relevanța clinică la oameni a acestor date este necunoscută. La om, s-a demonstrat că are loc transferul placentar al abacavir și/sau al metaboliților săi.

Rezultatele obținute de la mai mult de 800 de expuneri ale femeilor gravide în primul trimestru și mai mult de 1000 de expuneri în al doilea și al treilea trimestru, nu au indicat un efect malformativ sau un efect fetal/neonatal al abacavirului. Riscul malformativ la oameni este puțin probabil, bazat pe datele menționate.

Disfuncție mitocondrială

S-a demonstrat că *in vivo* și *in vitro*, analogii nucleozidici și nucleotidici pot determina un grad variabil de leziuni mitocondriale. Au fost raportări de disfuncții mitocondriale la copiii mici HIVnegativi care au fost expuși în uter sau post natal 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. Nu sunt disponibile date privind siguranța administrării abacavir la copii cu vârsta sub 3 luni. Se recomandă ca femeile purtătoare de HIV să nu-și alăpteze copiii la sân, pentru a se evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

Studiile efectuate la animale nu au indicat niciun efect asupra fertilității (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 și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Pentru multe reacții adverse raportate, nu s-a stabilit dacă sunt determinate de Abacavir Aurobindo, de diversele medicamente utilizate în abordarea terapeutică a infecției cu HIV sau dacă sunt rezultatul procesului patologic.

Multe dintre reacțiile adverse enumerate mai jos apar frecvent (greață, vărsături, diaree, febră, letargie, erupție cutanată tranzitorie) la pacienții care prezintă hipersensibilitate la abacavir. De aceea, pacienții care prezintă oricare dintre aceste simptome trebuie evaluați atent pentru depistarea unei eventuale reacții de hipersensibilitate (vezi pct. 4.4). Foarte rar, când hipersensibilitatea la abacavir nu a putut fi infirmată, s-au raportat cazuri de eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică. În astfel de cazuri, administrarea medicamentelor care conțin abacavir trebuie întreruptă definitiv.

Multe dintre aceste reacții adverse nu au impus limitarea tratamentului. Pentru clasificarea lor s-a utilizat următoarea convenție: 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 ($<1/10000$).

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: anorexie

Foarte rare: acidoză lactică

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: cefalee

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață, vărsături, diaree

Rare: pancreatită

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: erupție cutanată tranzitorie (fără simptomatologie sistemică)

Foarte rare: eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: febră, letargie, fatigabilitate

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 ar fi letargia și starea generală de rău.

<i>Cutanat</i> urticarian)	Erupții cutanate tranzitorii (de regulă, de tip maculopapular sau
<i>Tract gastro-intestinal</i>	Greață, vărsături, diaree, dureri abdominale , ulcerații bucale
<i>Tract respirator</i>	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 funcției 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 plasmatică și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

Sindromul reactivării imune

La pacienții infectați cu HIV care prezintă un deficit imunitar sever în momentul începerii terapiei antiretrovirale asociate (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie în cadrul infecției cu agenți patogeni asimptomatici sau reziduali oportuniști. Boli autoimune (precum boala Graves și hepatita autoimună) au fost semnalate de asemenea, în cadrul sindromului de reactivare imună; cu toate acestea, timpul de debut este foarte variabil și pot apare 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 terapia TARC. Frecvența acestora este necunoscută(vezi pct. 4.4).

Modificări ale rezultatelor testelor de laborator

În studiile clinice controlate, modificările rezultatelor testelor de laborator asociate tratamentului cu Abacavir Aurobindo au fost mai puțin frecvente, neînregistrându-se diferențe între incidența observată la pacienții tratați cu Abacavir Aurobindo și cea observată în cadrul brațelor de control.

Copii și adolescenți

Din 1206 copii și adolescenți infectați cu HIV, cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 17 ani, care au fost înrolați în studiul clinic ARROW (COL105677), 669 au primit abacavir și lamivudină o dată sau de două ori pe zi (vezi pct.5.1). Nu au fost identificate probleme suplimentare de siguranță la copiii și adolescenții care au primit doza o dată sau de două ori pe zi, comparativ cu adulții.

Raportarea reacțiilor adverse

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
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Pacienților înrolați în studii clinice, li s-au administrat doze unice de până la 1200 mg și doze zilnice de până la 1800 mg Abacavir Aurobindo. Nu s-au raportat reacții adverse suplimentare față de cele raportate în cazul dozelor uzuale. Nu se cunosc efectele determinate de doze mai mari. Dacă se produce un supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea semnelor de toxicitate (vezi pct. 4.8) și, dacă este necesar, trebuie administrat tratamentul standard de susținere a funcției vitale. Nu se știe dacă abacavirul poate fi îndepărtat prin dializă peritoneală sau hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori nucleozidici și nucleotidici ai reverstranscriptazei, codul ATC: J05AF06

Mecanism de acțiune

Abacavirul este un INRT. Este un inhibitor potent selectiv al HIV-1 și HIV-2. Abacavirul este metabolizat intracelular pentru a se obține fracțiunea activă, 5' - trifosfat (TF) carbovir. Studiile *in vitro* au demonstrat că mecanismul său de acțiune asupra HIV este reprezentat de blocarea enzimei revers-transcriptază a HIV, eveniment care are ca efect încetarea sintezei catenei ADN și întreruperea ciclului de replicare virală. 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, lavudină, stavudină, tenofovir sau zidovudină, non-inhibitorul nucleozidic de revers transcriptază (NINRT) nevirapină sau inhibitorul proteazei (IP) amprenavir.

Rezistența

Rezistența in vitro

In vitro s-au selectat izolate ale HIV-1 rezistente la abacavir, care se caracterizează prin modificări genotipice specifice la nivelul regiunii codonilor reverstranscriptazei (RT) (codonii M184V, K65R, L74V și Y115F). *In vitro*, rezistența virală la abacavir se dezvoltă relativ lent, necesitând multiple mutații pentru a atinge o creștere relevantă clinic a CI50 comparativ cu cea observată la virusurile sălbatice.

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

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%) și mai puțin frecventă a fost selecția L74V (5%), K65R (1%) și a Y115F (1%). Incluziunea 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 + NNRTI	Abacavir + lamivudină + IP (sau IP/ritonavir)	Total
Număr de subiecți	282	1094	909	2285
Număr de eșecuri virusologice	43	90	158	291
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%)
TAMs³	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 au fost selectate în cazul regimurilor conținând abacavir și analogul timidinei, zidovudina (22/86, 26%).

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

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 abacavir 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 D64N. 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-1 ARN [vARN] plasmatic, numărul de celule CD4+, numărul și durata terapiei 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 ($p\leq 0,012$). În plus, 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.

Mutații ale 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
Nici una	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 a mutației M184V cu multiple MAT. Rezistența fenotipică încrucișată cu alți INRT asociată doar cu mutația M184V sau M184I este limitată. Zidovudina, didanozina, stavudina și tenofovirul își mențin proprietățile lor antivirale împotriva acestor variante ale HIV-1. Prezența M184V cu K65R determină rezistență încrucișată între abacavir, tenofovir, didanozină și lamivudină, iar prezența M184V cu L74V determină rezistență încrucișată între abacavir, didanozină și lamivudină. Prezența M184V cu Y115F determină rezistență încrucișată între abacavir și lamivudină. Abacavirul poate fi utilizat adecvat, luând în considerare algoritmi de rezistență recomandați în prezent.

Este puțin probabilă apariția rezistenței încrucișate între abacavir și antiretrovirale din alte clase (de exemplu: IP sau INNRT).

Eficacitate și siguranță clinică

Demonstrarea beneficiului administrării Abacavir Aurobindo se bazează în principal pe rezultatele studiilor efectuate la pacienți adulți netratați anterior și în cadrul cărora s-a utilizat un regim de administrare a Abacavir Aurobindo 300 mg de două ori pe zi în asociere cu zidovudină și lamivudină.

Administrare (a 300 mg) de două ori pe zi:

- *Adulți netratați anterior*

La adulții tratați cu abacavir în asociere cu lamivudină și zidovudină, proporția pacienților cu viremie nedetectabilă (< 400 copii/ml) a fost de aproximativ 70% (analiza în intenția de tratament la 48 de săptămâni) cu o creștere corespunzătoare a numărului celulelor CD4.

Într-un studiu clinic randomizat, dublu orb, controlat cu placebo efectuat la adulți, s-a comparat asocierea abacavir, lamivudină și zidovudină cu cea alcătuită din indinavir, lamivudină și zidovudină. Din cauza proporției mari a întreruperilor premature (42% din pacienți au întrerupt tratamentul randomizat până în săptămâna 48), nu s-au putut stabili concluzii definitive privind echivalența celor două scheme de tratament după 48 de săptămâni. Deși în ceea ce privește proporția pacienților cu viremie nedetectabilă s-a observat un efect antiviral similar pentru regimurile de tratament care conțin abacavir și cele care conțin indinavir (≤400 copii/ml; analiza în intenție de tratament (AIT), 47% comparativ cu 49%; analiza în tratamentul aplicat (ATA), 86% comparativ cu 94%, pentru regimul de tratament cu abacavir și, respectiv, cel cu indinavir), rezultatele finale au fost în favoarea regimului de

tratament cu indinavir, în special în cazul subgrupului de pacienți cu viremie mare (>100000 copii/ml inițial; AIT, 46% comparativ cu 55%; ATA, 84% comparativ cu 93%, pentru abacavir și, respectiv, indinavir).

În cadrul unui studiu multicentric, dublu orb, controlat (CNA30024), 654 pacienți infectați cu HIV, netratați anterior cu antiretroviral, au fost randomizați pentru a li se administra fie 300 mg abacavir de două pe zi, fie 300 mg zidovudină de două ori pe zi, ambele în asociere cu 150 mg lamivudină de două ori pe zi și 600 mg efavirenz o dată pe zi. Durata tratamentului dublu orb a fost de cel puțin 48 de săptămâni. În cadrul grupului în intenție de tratament (AIT), 70% din pacienții cărora li s-a administrat abacavir, comparativ cu 69% din pacienții cărora li s-a administrat zidovudină, au obținut în săptămâna 48 un răspuns virusologic al concentrației plasmatice a ARN HIV-1 ≤ 50 copii/ml (estimare punctuală a diferențelor terapeutice: 0,8, Î 95% -6,3, 7,9). În cadrul analizei în tratamentul aplicat, diferențele între cele două brațe de tratament au fost mai evidente (88% din pacienții grupului cărui i s-a administrat abacavir, comparativ cu 95% din pacienți în cel care a primit zidovudină; estimare punctuală a diferențelor terapeutice: -6,8, Î 95% -11,8; -1,7). Cu toate acestea, ambele analize au stabilit non-inferioritatea între cele două brațe de tratament.

ACTG5095 a fost un studiu randomizat (1:1:1), dublu orb, placebo-controlat în care au fost incluși 1147 pacienți adulți, infectați HIV-1, netratați anterior cu antiretrovirale, ce a comparat trei regimuri de tratament: zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) versus ZDV/3TC/EFV versus ZDV/3TC/ABC. După o perioadă de monitorizare cu mediana de 32 de săptămâni, terapia triplă cu cele trei nucleozide ZDV/3TC/ABC s-a arătat inferioară virusologic comparativ cu celelalte două brațe de tratament indiferent de încărcătura virală inițială (sau 100000 copii/ml) cu 26% dintre pacienții din brațul ZDV/3TC/ABC, 16% din brațul ZDV/3TC/EFV și 13% din brațul cu terapie cvadruplă raportați ca având eșec virusologic (ARN HIV > 200 copii/ml). În săptămâna 48, procentele de subiecți cu ARN HIV < 50 copii/ml au fost: 63%, 80% și 86% pentru brațele de tratament cu ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV și respectiv ZDV/3TC/ABC/EFV. În acest moment, Comisia de monitorizare a datelor privind siguranța (Data Safety Monitoring Board) a luat decizia de stopare a brațului de tratament cu ZDV/3TC/ABC bazându-se pe proporția mare de pacienți cu eșec virusologic.

Pacienții aflați în celelalte brațe de tratament au continuat studiul în regimul dublu orb. După o perioadă de monitorizare cu mediana de 144 de săptămâni, 25% din subiecții aflați în brațul de tratament ZDV/3TC/ABC/EFV și 26% din cei aflați în brațul de tratament ZDV/3TC/EFV au fost raportați ca având eșec virusologic. Nu a existat nicio diferență semnificativă între timpul scurs până la apariția eșecului virusologic ($p=0,73$, log-rank test) între cele două brațe de tratament. În acest studiu, adăugarea de abacavir la regimul ZDV/3TC/EFV nu a îmbunătățit semnificativ eficiența.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Eșec virusologic (ARN HIV > 200 copii/ml)	32 săptămâni	26%	16%	13%
	144 săptămâni	-	26%	25%
Succes virusologic (48 săptămâni ARN HIV < 50 copii/ml)		63%	80%	86%

- *Adulți tratați anterior*

În cazul adulților care urmaseră o terapie antiretrovirală moderată, asocierea abacavirului în tratamentul antiretroviral asociat a determinat rezultate modeste în ceea ce privește scăderea viremiei (variație mediană 0,44 log₁₀ copii/ml în săptămâna 16).

În cazul pacienților tratați intensiv cu INRT, eficacitatea abacavirului este foarte scăzută. Nivelul beneficiului avut ca parte a regimului de tratament asociat va depinde de natura și durata terapiei anterioare, în care s-ar fi putut selecta variante HIV-1 cu rezistență încrucișată la abacavir.

Administrare (a 600 mg) o dată pe zi:

- *Adulți netratați anterior*

Regimul de administrare o dată pe zi este susținut de un studiu multicentric, dublu orb, controlat, cu o durată de 48 de săptămâni (CNA30021), care a inclus 770 adulți infectați cu HIV, netratați anterior. Aceștia erau în special pacienți cu infecție HIV asimptomatică – Centrul de Prevenire și Control al bolilor transmisibile (CDC) stadiu A. Ei au fost randomizați pentru a li se administra 600 mg abacavir o dată pe zi sau 300 mg de două ori pe zi, în asociere cu efavirenz și lamivudină administrate o dată pe zi. Pentru ambele scheme de tratament s-a obținut un succes clinic similar (estimare punctuală a diferențelor terapeutice -1,7, Î 95% -8,4, 4,9). Pe baza acestor rezultate poate fi concluzionat cu un interval de încredere de 95% că diferența reală nu este mai mare de 8,4% în favoarea regimului de tratament cu două administrări pe zi. Această posibilă diferență este suficient de mică pentru a stabili ca o concluzie finală faptul că schema de tratament care conține abacavir administrat o dată pe zi nu este inferioară celei cu două administrări zilnice.

Atât în grupurile de studiu în cadrul cărora s-a efectuat o administrare zilnică, cât și în cele în cadrul cărora s-au efectuat două administrări pe zi a existat o incidență mică, similară în ansamblu (10% și, respectiv, 8%) a eșecului virusologic (viremie >50 copii/ml). În eșantionul redus pentru analiza genotipică, a existat tendința generală a unei frecvențe mai mari a mutațiilor asociate utilizării INRT în regimul de administrare o dată pe zi, comparativ cu cel cu două administrări de abacavir pe zi. Din cauza numărului mic de informații obținute în urma acestui studiu, nu au putut fi stabilite concluzii definitive. Datele privind utilizarea pe termen lung (peste 48 de săptămâni) a abacavirului în cadrul regimului de administrare de o dată pe zi sunt, în prezent, insuficiente.

- *Adulți tratați anterior*

În studiul CAL30001, 182 pacienți tratați anterior și cu eșec virusologic au fost randomizați și li s-a administrat tratament fie cu o asociere în doză fixă (ADF) de abacavir/lamivudină administrată o dată pe zi, fie cu 300 mg abacavir de două ori pe zi, plus 300 mg lamivudină o dată pe zi, ambele în asociere cu tenofovir și un IP sau un INNRT, pe o durată de 48 de săptămâni. Rezultatele indică faptul că există non-inferioritate între grupul ADF și cel căruia i s-a administrat abacavir de două ori pe zi, pe baza reducerilor similare ale concentrației plasmatice a ARN HIV-1, după cum s-a determinat prin măsurarea ariei medii de sub curbă minus valoarea inițială (AMSCMVI, -1,65 log₁₀ copii/ml comparativ cu -1,83 log₁₀ copii/ml, respectiv, Î 95% -0,13, 0,38). Proporțiile pacienților cu ARN HIV-1 < 50 copii/ml (50% comparativ cu 47%) și <400 copii/ml (54% comparativ cu 57%) au fost, de asemenea, similare în cadrul fiecărui grup (grup AIT). Cu toate acestea, deoarece în acest studiu au fost incluși numai pacienți tratați anterior cu o terapie antiretrovirală moderată, existând o inegalitate a viremiei inițiale între grupurile de studiu, aceste rezultate trebuie interpretate cu precauție.

În studiul ESS30008, 260 pacienți cu răspuns virusologic obținut în urma unui regim terapeutic de primă linie, alcătuit din 300 mg abacavir, 150 mg lamivudină (ambele administrate de două ori pe zi) și un IP sau un INNRT, au fost randomizați să continue acest regim de tratament sau să-l înlocuiască cu abacavir/lamivudină ADF plus IP sau INNRT, timp de 48 de săptămâni.

Rezultatele indică faptul că grupul ADF a obținut un răspuns virusologic similar (echivalent) cu cel obținut de grupul în care s-a administrat abacavir plus lamivudină, pe baza proporțiilor subiecților cu o concentrație plasmatică a ARN HIV-1 <50 copii/ml (90% și, respectiv, 85% Î 95% -2,7, 13,5).

Informații suplimentare:

Nu s-a evaluat încă pe deplin profilul de siguranță și eficacitate a utilizării Abacavir Aurobindo în diferite regimuri de tratament ce includ asocieri medicamentoase (în special în combinație cu INNRT).

Abacavirul trece în lichidul cefalorahidian (LCR) (vezi pct. 5.2) și s-a demonstrat că determină scăderea concentrației ARN HIV-1 la acest nivel. Cu toate acestea, nu s-a observat vreun efect asupra performanțelor neuropsihice când a fost administrat pacienților cu complexul demenței din cadrul SIDA.

Copii și adolescenți:

În cadrul unui studiu randomizat, multicentric, controlat în care au fost incluși pacienți copii și adolescenți, infectați HIV, a fost realizată o comparație randomizată a schemei de tratament între administrarea de abacavir și lamivudină o dată pe zi comparativ cu de două ori pe zi. În studiul ARROW (COL105677) au fost înrolați 1206 pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 17 ani care au primit doze conform recomandărilor dozare – greutate din ghidurile de tratament recomandate de Organizația Mondială a Sănătății (Terapia antiretrovirală a infecției cu HIV la copii și sugari, 2006). După 36 de săptămâni de tratament cu schema de tratament incluzând abacavir și lamivudină administrat de două ori pe zi, 669 subiecți eligibili au fost randomizați fie pentru a continua cu administrarea de abacavir și lamivudină de două ori pe zi fie pentru a trece la administrarea dozei o dată pe zi timp de cel puțin 96 de săptămâni. De menționat că la acest studiu nu sunt disponibile date clinice pentru copii cu vârsta mai mică de un an. Rezultatele sunt cuprinse în tabelul de mai jos:

Răspunsul virologic bazat pe nivelul plasmatic al HIV-1 ARN mai mic de 80 copii/ml la Săptămâna 48 și la Săptămâna 96 în regim de administrare o dată pe zi comparativ cu o administrare de două ori pe zi abacavir + lamivudină în studiul ARROW (analiză observațională)

	De două ori pe zi N (%)	O dată pe zi N (%)
Săptămâna 0 (După ≥36 Săptămâni de Tratament)		
Nivel plasmatic HIV-1 ARN <80 c/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Diferența de risc (o dată - de două ori pe zi)	-4,8% (ÎI 95% -11,5% până la +1,9%), p=0,16	
Săptămâna 48		
Nivel plasmatic HIV-1 ARN <80 c/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Diferența de risc (o dată - de două ori pe zi)	-1,6% (ÎI 95% -8,4% până la +5,2%), p=0,65	
Săptămâna 96		
Nivel plasmatic HIV-1 ARN <80 c/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Diferența de risc (o dată - de două ori pe zi)	-2,3% (ÎI 95% -9,3% până la +4,7%), p=0,52	

Potrivit pragului pre-specificat de non-inferioritate de -12% a fost demonstrată non-inferioritatea grupului căruia i s-a administrat abacavir + lamivudină o dată pe zi față de cel căruia i s-a administrat abacavir + lamivudină de două ori pe zi, pentru criteriul principal final de evaluare a eficacității încărcătură virală <80 c/ml la săptămâna 48, cât și la săptămâna 96 (criteriu secundar), precum și pentru toate celelalte praguri testate (<200c/ml, <400c/ml, <1000c/ml), toate încadrându-se în aceasta marjă de non-inferioritate. Analizele subgrupului testat pentru heterogenitatea administrării o dată pe zi comparativ cu administrarea de două ori pe zi nu au demonstrat diferențe semnificative în funcție de sex, vârstă sau încărcătură virală la randomizare. Concluziile sprijină non-inferioritatea indiferent de metoda de analiză.

În cadrul unui studiu separat, deschis, efectuat pentru a compara diferite asocieri de INRT (cu sau fără administrare în regim orb a nelfinavirului) la copii, o proporție mai mare dintre cei tratați cu abacavir și lamivudină (71%) sau abacavir și zidovudină (60%) a prezentat la săptămâna 48 o concentrație plasmatică a ARN HIV-1 ≤ 400 copii/ml, comparativ cu cei tratați cu lamivudină și zidovudină (47%) [p = 0,09, analiza privind intenția de tratament]. În mod similar, proporții mai mari de copii tratați cu asocieri medicamentoase care conțin abacavir au prezentat la săptămâna 48 o concentrație plasmatică a ARN HIV-1 ≤ 50 copii/ml (53%, 42% și, respectiv, 28%, p = 0,07).

În cadrul unui studiu de farmacocinetică (PENTA 15), patru subiecți cu vârsta mai mică de 12 luni, controlați virologic, care primeau abacavir și lamivudină soluție orală de două ori pe zi au schimbat

schema de tratament la o dată pe zi. La săptămâna 48, trei subiecți au avut încărcătura virală nedetectabilă și unul a avut ARN – HIV de 900 copii/ml. Nu au fost observate probleme de siguranță la acești subiecți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Abacavirul este rapid și bine absorbit după administrarea orală. La adulți, biodisponibilitatea absolută a abacavirului administrat oral este de aproximativ 83%. După administrarea orală, timpul mediu (t_{max}) pentru atingerea concentrației plasmatice maxime a abacavirului este de aproximativ 1,5 ore pentru forma farmaceutică de comprimat și de aproximativ 1 oră pentru forma farmaceutică de soluție. În cazul utilizării dozelor terapeutice de 300 mg de două ori pe zi, C_{max} și C_{min} medie (coeficient de variație) la starea de echilibru ale abacavirului sunt de aproximativ 3 $\mu\text{g/ml}$ (30%) și, respectiv, 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (99%). Pentru un interval de administrare de 12 ore, ASC medie (CV) a fost 6,02 $\mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$ (29%), echivalentă cu ASC zilnică de aproximativ 12,0 $\mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$. Valoarea C_{max} pentru soluția orală este ușor mai mare decât cea pentru comprimate. După administrarea unei doze de 600 mg abacavir comprimate, C_{max} medie (CV) a abacavirului a fost aproximativ 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28%) iar ASC_{∞} medie (CV) a fost 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$ (21%).

Alimentele au întârziat absorbția și au scăzut C_{max} , însă nu au afectat concentrațiile plasmatice totale (ASC). De aceea, Abacavir Aurobindo poate fi administrat cu sau fără alimente.

Administrarea comprimatelor sfărâmate cu o cantitate mică de alimente semisolide sau lichid, nu este de așteptat să aibă un impact asupra proprietăților farmaceutice și, prin urmare, nu este de așteptat o modificare a efectului clinic. Această concluzie se bazează pe proprietățile fizico-chimice și pe datele de farmacocinetică, presupunând că pacientul zdrobește și amestecă comprimatul în întregime (100%) și îl înghite imediat.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul aparent de distribuție a fost de aproximativ 0,8 l/kg, indicând faptul că abacavir pătrunde liber în țesuturi.

Studiile efectuate la pacienți infectați cu HIV au demonstrat o bună distribuție a abacavir în LCR, cu un raport între ASC din LCR și cea plasmatică cuprins între 30 și 44%. Valorile observate ale concentrațiilor maxime sunt de 9 ori mai mari decât CI_{50} a abacavir de 0,08 $\mu\text{g/ml}$ sau 0,26 μM atunci când abacavir se administrează în doză de 600 mg de două ori pe zi.

Studiile *in vitro* privind legarea de proteinele plasmatice demonstrează faptul că, la concentrații terapeutice, abacavirul se leagă doar într-o proporție mică spre moderată (~49%) de proteinele plasmatice umane. Aceasta indică o probabilitate redusă de interacțiune cu alte medicamente prin competiție pentru locurile de legare de proteinele plasmatice.

Metabolizare

Abacavirul este metabolizat în primul rând la nivel hepatic, aproximativ 2% din doza administrată fiind excretată pe cale renală, sub formă nemodificată. La om, principalele căi de metabolizare sunt cele prin intermediul alcooldehidrogenazei și al glucuronidării, pentru a produce acid 5' - carboxilic și 5' - glucuronid, formă sub care se elimină aproximativ 66% din doza administrată. Producții de metabolizare sunt excretați în urină.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică mediu al abacavirului este de aproximativ 1,5 ore. După administrări orale a doze multiple de 300 mg abacavir de două ori pe zi, nu se înregistrează o acumulare semnificativă a medicamentului. Eliminarea abacavir se realizează prin metabolizare

hepatică și excreție ulterioară a produșilor de metabolizare, îndeosebi în urină. Metaboliții și forma nemodificată a abacavirului care se găsesc în urină reprezintă aproximativ 83% din doza de abacavir administrată. Restul se elimină în materiile fecale.

Farmacocinetica intracelulară

În cadrul unui studiu ce a inclus 20 de pacienți cu infecție HIV cărora li s-a administrat 300 mg abacavir de două ori pe zi, având administrată doar o singură doză de 300 mg înainte de încheierea perioadei de studiu de 24 de ore, media geometrică a timpului de înjumătățire intracelular terminal al carbovirului-TP a fost, la starea de echilibru, de 20,6 ore, în comparație cu media geometrică a timpului de înjumătățire plasmatică a abacavirului, care a fost de 2,6 ore în acest studiu. În cadrul unui studiu încrucișat care a inclus 27 de pacienți cu infecție HIV, expunerea intracelulară la carbovir-TP a fost mai mare în cazul schemei de tratament cu 600 mg de abacavir administrat o dată pe zi ($ASC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max24,ss} + 99\%$ și $C_{min} + 18\%$), comparativ cu schema de tratament cu 300 mg abacavir, administrat de două ori pe zi. Aceste date susțin administrarea abacavir 600 mg o dată pe zi pentru tratarea pacienților infectați cu HIV. În plus, eficacitatea și siguranța administrării abacavir o dată pe zi a fost demonstrată în cadrul unui studiu clinic pivot (CNA30021 – vezi pct. 5.1 „Experiență clinică”).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență hepatică

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.

Nu se recomandă administrarea abacavir la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

Pacienți cu insuficiență renală

Abacavirul este metabolizat în primul rând la nivel hepatic, aproximativ 2% din doza de abacavir fiind excretată în urină sub formă nemodificată. Farmacocinetica abacavirului la pacienții cu boală renală în stadiu terminal este similară celei observate la pacienții cu funcție renală normală. De aceea, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală. Pe baza experienței limitate, administrarea Abacavir Aurobindo trebuie evitată în cazul pacienților cu boală renală în stadiu terminal.

Copii și adolescenți

Conform studiilor clinice efectuate la copii, abacavirul este rapid și bine absorbit după administrarea soluției orale și a comprimatelor. Expunerea abacavirului în plasmă s-a dovedit a fi aceeași pentru ambele forme când se administrează aceeași doză. Copii care au primit abacavir soluție orală conform schemei de dozare recomandată au atins un nivel al abacavirului plasmatic similar celui de la adulți. Copiii cărora li s-au administrat comprimate orale de abacavir conform schemei de dozare recomandată obțin un nivel al abacavirului plasmatic mai mare decât la copiii care au primit soluție orală, deoarece dozele în mg/kg administrate în cazul comprimatelor sunt mai mari decât în cazul soluției.

Nu există date suficiente pentru a se recomanda utilizarea Abacavir Aurobindo la copiii cu vârstă mai mică de trei luni. Datele limitate disponibile indică faptul că doza de 2 mg/kg soluție orală administrată nou-născuților cu vârstă sub 30 de zile asigură ASC similare sau mai mari decât cele obținute prin administrarea dozei de 8 mg/kg soluție orală la copiii mai mari.

Datele farmacocinetice au fost obținute din 3 studii farmacocinetice (PENTA 13, PENTA 15 și substudiul ARROW PK) în care au fost înrolați copii cu vârsta mai mică de 12 ani. Rezultatele sunt

prezentate în tabelul de mai jos:

Rezumatul nivelului plasmatic al Abacavirului ASC (0-24) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) la echilibru și statistici comparative pentru administrarea orală o dată și de două ori pe zi, în cadrul studiilor

Studiu	Grupul de vârstă	Abacavir 16 mg/kg administrare o dată pe zi Media geometrică (Î 95%)	Abacavir 8 mg/kg administrare de două ori pe zi Media geometrică (Î 95%)	Comparație O doză vs două doze pe zi Rata medie GLS (Î 90%)
ARROW PK Substudiu Partea 1	3 - 12 ani (N=36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89, 1,08)
PENTA 13	2 - 12 ani (N=14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	3 - 36 luni (N=18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

În cadrul studiului PENTA 15, la cei patru subiecți cu vârsta sub 12 luni care trec de la schema de tratament de două ori pe zi la schema de tratament de o dată pe zi (vezi pct.5.1) media geometrică plasmatică a abacavirului ASC (0-24) (Î 95%) este de 15,9 (8,86, 28,5) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ în administrare o dată pe zi și 12,7 (6,52, 24,6) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ în administrare de două ori pe zi.

Vârșnici

Nu s-a studiat farmacocinetica abacavirului la pacienții cu vârstă peste 65 de ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

În testele bacteriene, nu s-a demonstrat că abacavirul determină un efect mutagen, dar *in vitro* s-a dovedit activ în testul aberațiilor cromozomiale la limfocite, testul limfomului la șoarece, iar *in vivo*, întestul micronucleilor. Aceste observații sunt în concordanță cu activitatea cunoscută a altor analogi nucleozidici. Rezultatele indică faptul că la concentrațiile mari utilizate în cadrul testelor, abacavirul are un potențial scăzut de generare a defectelor cromozomiale, atât *in vitro*, cât și *in vivo*.

Studiile de carcinogenitate, în care s-a administrat oral abacavir la șoarece și șobolan, au evidențiat o creștere a incidenței tumorilor maligne și benigne. La ambele specii, tumorile maligne s-au dezvoltat la nivelul glandului prepușal al masculilor și glandului clitoridian al femelelor, iar la șobolan la nivelul glandei tiroide a masculilor și la nivel hepatic, al vezicii urinare, al ganglionilor limfatici și subcutanat la femele.

Majoritatea acestor tumori au apărut în urma administrării dozelor maxime de abacavir, de 330 mg/kg/zi la șoarece și 600 mg/kg/zi la șobolan. Excepția a fost reprezentată de tumorile glandului prepușal, care au apărut la șoarece în urma administrării dozei de 110 mg/kg. Expunerea sistemică a șoarecilor și șobolanilor care nu a determinat efecte a fost de 3 și, respectiv, de 7 ori mai mare decât expunerea sistemică la om în timpul tratamentului. Deși potențialul carcinogen la oameni este necunoscut, aceste date sugerează faptul că posibilul beneficiu clinic depășește riscul carcinogen la om.

În cursul studiilor toxicologice non-clinice, s-a observat că tratamentul cu abacavir determină creșterea greutateii ficatului la șobolan și maimuță. Nu este cunoscută relevanța clinică a acestei observații. Nu există dovezi obținute în urma studiilor clinice care să ateste faptul că abacavir este hepatotoxic. În plus, nu s-a observat la om autoinducția metabolizării abacavirului sau inducția metabolizării hepatice a altor medicamente.

În urma administrării abacavir timp de doi ani, s-a observat o ușoară degenerare a miocardului la șoarece și șobolan. Expunerile sistemice au fost de 7 până la 24 de ori mai mari decât expunerile sistemice preconizate la om. Relevanța clinică a acestei observații nu a fost încă determinată.

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere, s-a observat embrio- și fetotoxicitate la șobolan, dar nu și la iepure. Aceste observații au inclus diminuarea greutateii fetale, edeme ale fătului, creșterea numărului de anomalii/malformații scheletice, moarte intrauterină precoce și pui născuți morți. Din cauza acestei toxicități embrio-fetale, nu s-au putut stabili concluzii privind potențialul teratogen al abacavirului.

Un studiu privind fertilitatea, efectuat la șobolan, a evidențiat faptul că abacavirul nu are niciun efect asupra fertilității masculilor sau femelelor de șobolan.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină (grad – 102)
Amidonglicolat de sodiu (Tip – A)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză 2910
Dioxid de titan (E171)
Triacetină
Oxid galben de fer (E172)
Polisorbat 80

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Abacavir Aurobindo comprimate filmate sunt disponibile în folie transparentă de PVC/Al care conține 60 de comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau deșeu trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana FRN 1913
Malta

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15483/2024/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2020

Data reînnoirii – Mai 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2024