

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Abakavir/Lamivudin Mylan 600 mg/300 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg abakavira (u obliku abakavirklorida) i 300 mg lamivudina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1,7 mg Sunset Yellow (E110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Narančaste, bikonveksne filmom obložene tablete oblika kapsule veličine otprilike 20,6 mm x 9,1 mm s utisnutom oznakom "300" na jednoj strani i "600" na drugoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Abakavir/Lamivudin Mylan je indiciran za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) u odraslih, adolescenata i djece tjelesne težine od najmanje 25 kg kao dio kombinacijske antiretrovirusne terapije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Prije započinjanja liječenja abakavirom, za svakog bolesnika zaraženog virusom HIV-a, bez obzira na rasno podrijetlo, mora se odrediti je li nositelj alela HLA-B\*5701 (vidjeti dio 4.4). Abakavir se ne smije primijeniti u bolesnika koji su nositelji alela HLA-B\*5701.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju mora propisati liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcije.

Doziranje

*Odrasli, adolescenti i djeca tjelesne težine od najmanje 25 kg:*

Preporučena doza lijeka Abakavir/Lamivudin Mylan je jedna tableta jedanput na dan.

*Djeca tjelesne težine manje od 25 kg:*

Abakavir/Lamivudin Mylan se ne smije primijeniti u djece tjelesne težine manje od 25 kg jer je kombinacija doza u jednoj tableti fiksna i ne može se smanjiti.

Abakavir/Lamivudin Mylan je kombinacija fiksnih doza i ne smije se propisivati bolesnicima kojima je potrebno prilagođavanje doze. Postoje odvojeni pripravci lamivudina i abakavira za slučajevima kada je potrebno ukidanje ili prilagođavanje doze jedne od djelatnih tvari. U tim slučajevima liječnik mora proučiti individualne sažetke opisa svojstava lijeka za te lijekove.

## *Posebne populacije*

### *Starije osobe:*

Trenutno nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za bolesnike starije od 65 godina. Zbog promjena povezanih s dobi, poput smanjenja bubrežne funkcije i promjena hematoloških parametara, preporučuje se poseban oprez u ovoj dobnoj skupini.

### *Oštećenje bubrega:*

Ne preporučuje se primjena lijeka Abakavir/Lamivudin Mylan u bolesnika s klirensom kreatinina < 50 ml/min jer se ne može provesti potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje jetre:*

Abakavir se metabolizira primarno u jetri. Nema kliničkih podataka za bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre, stoga se ne preporučuje primjena lijeka Abakavir/Lamivudin Mylan osim ako se procijeni da je neophodna. Bolesnike s blagim oštećenjem jetre koji koriste abakavir (Child-Pugh vrijednosti 5-6) potrebno je pažljivo pratiti, uključujući praćenje razine abakavira u plazmi, ako je moguće (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

### *Pedijatrijska populacija:*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Abakavir/Lamivudin Mylan u djece tjelesne težine manje od 25 kg nisu još ustanovljene.

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1. i 5.2, međutim ne mogu se dati preporuke o doziranju.

### Način primjene

Peroralna primjena.

Abakavir/Lamivudin Mylan se može uzimati s hranom ili bez nje.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Vidjeti dijelove 4.4 i 4.8.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

U ovom poglavlju navedena su posebna upozorenja i mjere opreza koje se odnose na abakavir i lamivudin. Nema dodatnih mjera opreza i upozorenja relevantnih za lijek Abakavir/Lamivudin Mylan.

Iako je dokazano da učinkovita supresija virusa antiretrovirusnom terapijom značajno smanjuje rizik od prijenosa bolesti spolnim putem, ne može se isključiti rezidualni rizik. Mjere opreza za sprječavanje prijenosa bolesti moraju se poduzeti u skladu s nacionalnim smjernicama.

### ***Reakcije preosjetljivosti*** (vidjeti također dio 4.8)

Abakavir se povezuje s rizikom od reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8), koje karakteriziraju vrućica i/ili osip praćeni drugim simptomima koji upućuju na zahvaćenost većeg broja organa. Kod primjene abakavira primijećene su reakcije preosjetljivosti. Neke od njih bile su opasne po život, a u rijetkim su slučajevima imale i smrtni ishod ako nisu bile adekvatno zbrinute.

Rizik od pojave reakcija preosjetljivosti na abakavir je visok u bolesnika s pozitivnim nalazom na alel HLA-B\*5701. Međutim, reakcije preosjetljivosti na abakavir prijavljene su s nižom učestalošću i u bolesnika koji nisu nositelji tog alela.

Stoga se uvijek treba pridržavati sljedećih smjernica:

<b>H A L M E D</b>
<b>19-12-2018</b>
<b>ODOBRENO</b>

- Status HLA-B\*5701 mora se uvijek dokumentirati prije početka liječenja.
- Liječenje lijekom Abakavir/Lamivudin Mylan ne smije se nikada započeti u bolesnika s pozitivnim HLA-B\*5701 statusom, niti u bolesnika s negativnim HLA-B\*5701 statusom za koje se sumnja da su imali reakciju preosjetljivosti na abakavir tijekom prethodnog liječenja režimom koji je sadržavao abakavir (npr. abakavir/lamivudin, abakavir/lamivudine/zidovudin, abakavir/dolutegravir/lamivudin).
- **Liječenje lijekom Abakavir/Lamivudin Mylan mora se bez odlaganja prekinuti**, čak i u odsustvu alela HLA-B\*5701, ako se posumnja na reakciju preosjetljivosti. Odstavljanje prekida liječenja lijekom Abakavir/Lamivudin Mylan nakon nastupa preosjetljivosti može uzrokovati trenutačnu i po život opasnu reakciju.
- Nakon prekida liječenja lijekom Abakavir/Lamivudin Mylan zbog suspektne reakcije preosjetljivosti, **nikada se ne smije ponovno započeti liječenje lijekom Abakavir/Lamivudin Mylan niti bilo kojim drugim lijekom koji sadrži abakavir** (npr. abakavir/lamivudin, abakavir/lamivudine/zidovudin, abakavir/dolutegravir/lamivudin).
- Ponovno uvođenje lijekova koji sadrže abakavir nakon suspektne reakcije preosjetljivosti na abakavir može dovesti do brzog povratka simptoma unutar svega nekoliko sati. Ponovna reakcija obično je još teža nego prvotna, a može uključivati po život opasnu hipotenziju i smrt.
- Kako bi se izbjeglo ponovno uzimanje abakavira, bolesnike koji su imali suspektnu reakciju preosjetljivosti mora se uputiti da zbrinu preostale Abakavir/Lamivudin Mylan tablete.
- **Klinički opis reakcije preosjetljivosti na abakavir**

Reakcije preosjetljivosti na abakavir temeljito su okarakterizirane tijekom kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka u promet. Simptomi su se obično javljali unutar prvih šest tjedana (medijan vremena do nastupa iznosio je 11 dana) nakon početka liječenja abakavirom, **iako se te reakcije mogu pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja.**

Gotovo sve reakcije preosjetljivosti na abakavir bit će praćene vrućicom i/ili osipom. Drugi znakovi i simptomi primijećeni kao dio reakcija preosjetljivosti na abakavir detaljno su opisani u dijelu 4.8 (Opis odabranih nuspojava), uključujući respiratorne i gastrointestinalne simptome. Važno je napomenuti da takvi simptomi **mogu dovesti do pogrešne dijagnoze reakcije preosjetljivosti kao bolesti dišnog sustava (pneumonije, bronhitisa, faringitisa) ili gastroenteritisa.**

Simptomi povezani s reakcijom preosjetljivosti pogoršavaju se s nastavkom terapije i mogu ugroziti život bolesnika. Ti se simptomi obično povlače nakon prekida liječenja abakavirom.

U rijetkim su slučajevima po život opasne reakcije zabilježene unutar svega nekoliko sati nakon ponovnog uvođenja abakavira u bolesnika koji su liječenje abakavirom prekinuli zbog drugih razloga, a ne zbog simptoma reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8 "Opis odabranih nuspojava"). U tih se bolesnika ponovno liječenje abakavirom smije započeti samo u okruženju u kojem je odmah dostupna liječnička pomoć.

#### Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i povišene razine lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno

klinički liječiti.

### Pankreatitis

Zabilježen je pankreatitis, ali nije sigurna uzročna povezanost s liječenjem lamivudinom i abakavirom.

### Rizik od izostanka virološkog odgovora

- Liječenje kombinacijom tri nukleozida: Pri kombiniranoj primjeni abakavira i lamivudina s tenofovir dizoproksilfumaratom jedanput na dan, zabilježena je visoka stopa izostanka virološkog odgovora te nastup rezistencije u ranoj fazi liječenja.
- Rizik od izostanka virološkog odgovora može biti viši u liječenju lijekom Abakavir/Lamivudin Mylan nego u drugim opcijama liječenja (vidjeti dio 5.1).

### Bolest jetre

U bolesnika s ozbiljnom podležećom bolesti jetre nije ustanovljena sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Abakavir/Lamivudin Mylan. Abakavir/Lamivudin Mylan se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

U bolesnika koji već boluju od poremećaja funkcije jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, češće su zabilježene abnormalnosti funkcije jetre tijekom kombiniranog antiretrovirusnog liječenja te se takve bolesnike mora pratiti prema uobičajenoj praksi. Ako postoje dokazi o pogoršanju bolesti jetre u tih bolesnika, treba razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja.

### Bolesnici s istodobnom kroničnom infekcijom virusom hepatitisa B ili C

Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji su na kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji imaju povećani rizik od nastupa teških i potencijalno fatalnih nuspojava jetre. U slučaju da bolesnik istodobno prima neki antivirusni lijek za liječenje hepatitisa B ili C, treba proučiti Sažetke opisa svojstava lijeka i za te lijekove.

Ako se lamivudin istodobno koristi za liječenje infekcije HIV-om i virusom hepatitisa B (HBV), dodatne informacije o uporabi lamivudina u liječenju hepatitisa B dostupne su u Sažetku opisa svojstava lijeka za lijekove koji sadrže lamivudin i indicirani su za liječenje HBV-a.

Ako se ukida liječenje lijekom Abakavir/Lamivudin Mylan u bolesnika istodobno zaraženih HBV-om, preporučuje se periodičko praćenje testova funkcije jetre i markera HBV replikacije budući da prestanak uzimanja lamivudina može izazvati egzacerbaciju hepatitisa (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za lijekove koji sadrže lamivudin i indicirani su za liječenje HBV-a).

### Poremećaj funkcije mitohondrija nakon izloženosti *in utero*

Analozi nukleozida i nukleotida mogu u različitom stupnju utjecati na funkciju mitohondrija, a taj je utjecaj najizraženiji uz stavudin, didanozin i zidovudin. Postoje izvješća o poremećaju funkcije mitohondrija kod HIV- negativne dojenčadi koja je bila *in utero* i/ili postnatalno izložena analogima nukleozida; ova izvješća su se pretežno odnosila na liječenje režimima koji su sadržavali zidovudin. Glavne zabilježene nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti su događaji često bili prolazni. Rijetko su zabilježeni neurološki poremećaji s kasnim nastupom (hipertenzija, konvulzija, abnormalno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li takvi neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Te nalaze treba uzeti u obzir u svakog djeteta koje je *in utero* bilo izloženo analogima nukleozida i nukleotida, a koje je imalo tešku kliničku sliku nepoznate etiologije, osobito neurološke nalaze. Ti nalazi ne utječu na trenutno važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije u trudnica u cilju sprječavanja vertikalnog prijenosa HIV-a.

### Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih virusom HIV-a, koji u trenutku započinjanja kombiniranog antiretrovirusnog liječenja imaju teški imunološki deficit, može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te izazvati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Ovakve reakcije su tipično zabilježene u prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja kombiniranog antiretrovirusnog liječenja. Relevantni primjeri uključuju citomegalovirusom

izazvani retinitis, generalizirane i/ili fokalne infekcije mikobakterijama i pneumoniju izazvanu s *Pneumocystis jirovecii* (koja se često naziva PCP). Svaki simptom upale se mora procijeniti i po potrebi započeti liječenje. Zabilježeno je da se autoimuni poremećaji (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) javljaju kod imune reaktivacije, međutim, zabilježeno vrijeme početka je varijabilno te se ovi događaji mogu javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja.

#### Osteonekroza

Iako se smatra da postoji više uzroka (uključujući primjenu kortikosteroida, uživanje alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks tjelesne mase), zabilježeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom i/ili onih koji su dugo vremena izloženi kombiniranom antiretrovirusnom liječenju. Bolesnicima treba savjetovati da se jave liječniku ako primijete bolove u zglobovima, ukrućenost zglobova ili poteškoće prilikom kretanja.

#### Oportunističke infekcije

Bolesnici koji uzimaju lijek Abakavir/Lamivudin Mylan ili bilo koju drugu antiretrovirusnu terapiju, mogu i dalje razvijati oportunističke infekcije i druge komplikacije HIV infekcije. Stoga te bolesnike mora pažljivo nadzirati liječnik koji ima iskustva u liječenju bolesti povezanih s HIV infekcijom.

#### Infarkt miokarda

Opservacijske studije su pokazale povezanost infarkta miokarda s uporabom abakavira. Te su studije najvećim dijelom promatrale bolesnike koji su do tada primali antiretrovirusnu terapiju. Podaci kliničkih istraživanja su pokazali ograničen broj infarkta miokarda u tih pacijenata, stoga se nije mogao isključiti mali porast rizika. Sveukupni dostupni podaci iz opservacijskih kohorti i randomiziranih ispitivanja ukazali su na određenu nedosljednost zbog čega se ne može do kraja isključiti ili povezati razvoj infarkta miokarda s uporabom abakavira. Do danas nije razjašnjen biološki mehanizam koji bi objasnio potencijalno povećani rizik od primjene lijeka. Stoga, kada se propisuje Abakavir/Lamivudin Mylan, potrebno je poduzeti akcije kako bi se smanjili svi potencijalni čimbenici rizika (npr. pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija).

#### Interakcije s drugim lijekovima

Abakavir/Lamivudin Mylan se ne smije uzimati sa drugim lijekovima koji sadrže lamivudin ili emtricitabin.

Ne preporučuje se uzimanje lamivudina sa kladribinom (vidjeti dio 4.5).

#### Pomoćne tvari

Abakavir/Lamivudin Mylan sadrži azo-bojilo *Sunset yellow* (E110), koje može prouzročiti alergijsku reakciju.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Budući da Abakavir/Lamivudin Mylan sadrži abakavir i lamivudin, bilo koja interakcija koja je ustanovljena s ovim lijekovima pojedinačno relevantna je za lijek Abakavir/Lamivudin Mylan. Klinička ispitivanja pokazala su da nema klinički značajnih interakcija između abakavira i lamivudina.

Abakavir se metabolizira putem enzima UDP-glukoroniltransferaze (UGT) i alkoholdehidrogenaze; istodobna primjena s induktorima ili inhibitorima UGT enzima ili spojeva koji se eliminiraju putem alkoholdehidrogenaze može promijeniti izloženost abakaviru. Lamivudin se eliminira bubregom. Aktivna renalna sekrecija lamivudina u urin je posredovana putem transportera organskog kationa (OCT); istodobna primjena lamivudina sa OCT inhibitorima može povisiti izloženost lamivudinu.

Abakavir i lamivudin se ne metaboliziraju u značajnoj mjeri putem enzima citokroma P450 (poput CYP 3A4, CYP 2C9 ili CYP 2D6) niti pokazuju utjecaj na inhibiciju ili indukciju tog sustava enzima. Stoga postoji mala mogućnost za interakcije lijeka s antiretrovirusnim inhibitorima proteaze, nenukleozidima te drugim lijekovima koji se metaboliziraju pomoću glavnih P450 enzima.

Abakavir/Lamivudin Mylan se ne smije uzimati niti s jednim drugim lijekom koji sadrži lamivudin (vidjeti dio 4.4).

Niže navedena lista ne bi trebala označavati i krajnji popis, već ona predstavlja reprezentativan popis prema klasama studija.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija geometrijska sredina promjene (%) (Mogući mehanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu
<b>ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI</b>		
didanozin/abakavir	Nema studija interakcije.	Nije potrebno prilagođavanje doze.
didanozin/lamivudin	Nema studija interakcije.	
zidovudin/abakavir	Nema studija interakcije.	
zidovudin/lamivudin zidovudin 300 mg jedna doza lamivudin 150 mg jedna doza	lamivudin: AUC ↔ zidovudin: AUC ↔	
emtricitabin/lamivudin		Abakavir/Lamivudin Mylan se zbog sličnosti ne smije primjenjivati istodobno s drugim analogima citidina, poput emtricitabina.
<b>ANTIINFektivNI LIJEKOVI</b>		
trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/abakavir	Nema studija interakcije.	Nije potrebno prilagođavanje doze lijeka Abakavir/Lamivudin Mylan.  Kada je neizbježna istodobna terapija s kotrimoksazolom bolesnik bi se morao klinički nadzirati. Visoke doze trimetoprime/sulfametoksazola za liječenje pneumonije uzrokovane <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) i toksoplazmoze nisu do sada proučavane, te bi ih svakako trebalo izbjegavati.
trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/lamivudin (160 mg/800 mg jedanput dnevno tijekom 5 dana /300 mg jednokratna doza)	lamivudin: AUC ↑40%  trimetoprim: AUC ↔ sulfametoksazol: AUC ↔  (inhibicija transportera organskog kationa)	
<b>ANTIMIKOBakterICI</b>		
rifampicin/abakavir	Nema studija interakcije.  Potencijalno do neznatno smanjivanje koncentracije abakavira u plazmi zbog UGT indukcije.	Nedostatni podatci na osnovu koji bi se preporučila prilagodba doze.
rifampicin/lamivudin	Nema studija interakcije.	

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija geometrijska sredina promjene (%) (Mogući mehanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu
<b>ANTIEPILEPTICI</b>		
fenobarbital/abakavir	Nema studija interakcije.  Potencijalno do neznatno smanjivanje koncentracije abakavira u plazmi zbog UGT indukcije.	Nedostatni podaci na osnovu kojih bi se preporučila prilagodba doze
fenobarbital/lamivudin	Nema studija interakcije.	
fenitoin/abakavir	Nema studija interakcije.  Potencijalno lagano smanjivanje koncentracije abakavira u plazmi zbog UGT indukcije.	Nedostatni podaci koji bi preporučili prilagodbu doze.  Nadzor nad koncentracijama fenitoina.
fenitoin/lamivudin	Nema studija interakcije.	
<b>ANTIHISTAMINICI (ANTAGONISTI HISTAMINSKIH H2 RECEPTORA)</b>		
ranitidin/abakavir	Nema studija interakcije.	Nije potrebno prilagođavanje doze
ranitidin/lamivudin	Nema studija interakcije.  Klinički značajna interakcija je malo vjerojatna. Ranitidin se samo djelomično eliminira putem renalnog organsko kationskog transportnog sustava.	
cimetidin/abakavir	Nema studije interakcije.	Nije potrebno prilagođavanje doze.
cimetidin/lamivudin	Nema studija interakcije.  Klinički značajna interakcija je malo vjerojatna. Cimetidin se samo djelomično eliminira putem renalnog organsko kationskog transportnog sustava.	
<b>CITOTOKSICI</b>		
kladribin/lamivudin	Nema studija interakcije.  <i>In vitro</i> lamivudin inhibira unutarstaničnu fosforilaciju kladribina što dovodi do potencijalne opasnosti gubitka djelotvornosti kladribina u slučaju kombinacije u kliničkom okruženju. Neki klinički nalazi također ukazuju na moguću interakciju između lamivudina i kladribina.	Stoga se ne preporučuje istodobna primjena kladribina i lamivudina (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija geometrijska sredina promjene (%) (Mogući mehanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu
<b>OPIOIDI</b>		
metadon/abakavir (40 do 90 mg jedanput dnevno tijekom 14 dana/ 600 mg jednokratna doza, zatim 600 mg dva puta dnevno tijekom 14 dana)	abakavir: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓35%  metadon: CL/F ↑22%	Nije potrebno prilagođavanje doze lijeka Abakavir/Lamivudin Mylan.  Potreba za prilagođavanjem doze za metadon je malo vjerojatna kod većine bolesnika; povremeno je potrebna retitracija metadona.
metadon/lamivudin	Nema studija interakcije.	
<b>RETINOIDI</b>		
spojevi retinoida (npr. isotretinoin) /abakavir	Nema studija interakcije.  Moguća interakcija zbog zajedničkog puta eliminacije alkoholdehidrogenazom.	Nedostatni podaci na osnovu kojih bi se preporučila prilagodba doze.
spojevi retinoida (npr. isotretinoin) /lamivudin Nema studija interakcije lijekova.	Nema studija interakcije.	
<b>OSTALO</b>		
etanol/abakavir (0,7 g/kg jednokratna doza/600mg jednokratna doza)	abakavir: AUC ↑41% etanol: AUC ↔  (inhibicija alkoholdehidrogenaze)	Nije potrebno prilagođavanje doze.
etanol/lamivudin	Nema studija interakcije.	

otopina sorbitola (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	Jednokratna doza oralne otopine lamivudina od 300 mg lamivudin: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%, 55%.	Kada je moguće, izbjegavajte dugotrajnu istodobnu primjenu lijeka Abakavir/Lamivudin Mylan i lijekova koji sadrže sorbitol ili neki drugi polialkohol ili monosaharidni alkohol s osmotskim djelovanjem (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol). Razmotrite češće praćenje virusnog opterećenja HIV-1 u slučaju kada se dugotrajna istodobna primjena ne može izbjeći.
---	---	--

Skraćenice: ↑ = povišenje; ↓ = sniženje; ↔ = bez značajne promjene; AUC =područje ispod krivulje koja označava omjer koncentracije u odnosu na vrijeme; C<sub>max</sub> = maksimalna promatrana koncentracija; CL/F = prividni oralni klirens

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Opće pravilo je, da se kod odluke za primjenom antiretrovirusnih lijekova za liječenje infekcije HIV-a u trudnica i posljedično tome za smanjenje rizika vertikalnog prijenosa HIV-a na novorođenčad, trebaju uzeti u obzir i podaci dobiveni na životinjama kao i klinička iskustva na trudnicama.

Ispitivanja abakavira na životinjama pokazala su toksičnost za razvoj embrija i fetusa u štakora, ali ne i u kunića. Ispitivanja lamivudina na životinjama pokazala su povećanu ranu smrtnost embrija u kunića, ali ne i u štakora (vidjeti dio 5.3). Djelatne tvari lijeka Abakavir/Lamivudin Mylan mogu inhibirati replikaciju stanične DNK i abakavir se pokazao kancerogenim u životinjskim modelima (vidjeti dio 5.3). Klinička značajnost ovih nalaza nije poznata. Pokazalo se da abakavir i lamivudin prolaze kroz placentu u ljudi.

U trudnica liječenih abakavirom, više od 800 ishoda trudnoća nakon izlaganja lijeku u prvom tromjesečju te više od 1000 ishoda nakon izlaganja lijeku u drugom i trećem tromjesečju trudnoće ukazuju da abakavir ne uzrokuje malformacije i da nema fetoneonatalni učinak. U trudnica liječenih lamivudinom, više od 1000 ishoda trudnoća nakon izlaganja lijeku u prvom tromjesečju te više od 1000 ishoda nakon izlaganja lijeku u drugom i trećem tromjesečju trudnoće ukazuju da lamivudin ne uzrokuje malformacije i da nema fetoneonatalni učinak. Nema podataka o primjeni lijeka Abakavir/Lamivudin Mylan u trudnica, ali na temelju ovih podataka rizik malformacija u ljudi nije vjerojatan.

Za bolesnice istodobno zaražene virusom hepatitisa, a koje su liječene s lijekovima koji sadrže lamivudin, kao što je Abakavir/Lamivudin Mylan te u međuvremenu zatrudne, mora se razmotriti mogućnost recidiva hepatitisa prilikom obustave terapije lamivudinom.

### *Mitohondrijska disfunkcija*

Nukleozidni i nukleotidni analozi su do sada pokazali u *in vitro* i *in vivo* studijama da uzrokuju promjenjiv stupanj oštećenja mitohondrija. Postoje izvješća o mitohondrijskoj disfunkciji u HIV-negativne dojenčadi izložene *in utero* i/ili postnatalno nukleozidnim analogima (vidjeti dio 4.4).

### Dojenje

Abakavir i njegovi metaboliti izlučuju se u mlijeko ženki štakora u laktaciji. Abakavir se izlučuje i u majčino mlijeko ljudi.

Na temelju više od 200 parova majka /dijete liječenih zbog HIV infekcije, serumske koncentracije lamivudina u dojenčadi čije su majke liječene zbog HIV infekcije su vrlo niske (< 4% serumskih koncentracija u majke) i progresivno se smanjuju do nemjerljivih razina nakon što dojenče navršši 24 tjedna. Nisu dostupni podaci o sigurnosti abakavira i lamivudina primijenjenih bebama mlađim od 3 mjeseca.

Preporučuje se da žene zaražene HIV-om ni pod kojim okolnostima ne doje svoju djecu, kako bi se spriječio prijenos HIV-a.

### Plodnost

Studije na životinjama su pokazale da niti abakavir niti lamivudin nemaju nikakav učinak na fertilitet (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja o učincima abakavira i lamivudina na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kad se razmatra sposobnost bolesnika da vozi ili upravlja strojem, treba imati na umu njegov klinički status i profil nuspojava lijeka Abakavir/Lamivudin Mylan.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave zabilježene kod primjene lijeka Abakavir/Lamivudin Mylan u skladu su s poznatim profilima sigurnosti abakavira i lamivudina kad se daju kao zasebni lijekovi. U mnogim slučajevima nije sasvim jasno jesu li one povezane s djelatnim tvarima, velikim brojem lijekova koji se koriste u liječenju HIV infekcije ili su posljedica podležeće bolesti.

Mnoge od nuspojava navedenih u tablici u nastavku javljaju se često (mučnina, povraćanje, proljev, vrućica, letargija, osip) u bolesnika preosjetljivih na abakavir. Stoga u bolesnika s bilo kojim od tih simptoma treba pažljivo procijeniti eventualnu prisutnost preosjetljivosti (vidjeti dio 4.4). Vrlo su rijetko prijavljeni slučajevi multiformnog eritema, Stevens-Johnsonova sindroma ili toksične epidermalne nekrolize kod kojih se nije mogla isključiti preosjetljivost na abakavir. U takvim se slučajevima mora trajno obustaviti liječenje lijekovima koji sadrže abakavir.

### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave za koje se smatra da bi mogle biti povezane s abakavirom ili lamivudinom navedene su prema organskim sustavima i apsolutnoj učestalosti pojavljivanja definiranoj kao: vrlo česte (>1/10), česte (>1/100 i <1/10), manje česte (>1/1000 i <1/100), rijetke (>1/10 000 i <1/1000), vrlo rijetke (<1/10 000).

<b>Organski sustav</b>	<b>Abakavir</b>	<b>Lamivudin</b>
Poremećaji krvi i limfnog sustava		<i>Manje često:</i> neutropenija i anemija (obje ponekad teške), trombocitopenija <i>Vrlo rijetko:</i> izolirana aplazija crvenih krvnih stanica
Poremećaji imunološkog sustava	<i>Često:</i> preosjetljivost	
Poremećaji metabolizma i prehrane	<i>Često:</i> anoreksija <i>Vrlo rijetko:</i> laktacidoza	<i>Vrlo rijetko:</i> laktacidoza
Poremećaji živčanog sustava	<i>Često:</i> glavobolja	<i>Često:</i> glavobolja, nesanica. <i>Vrlo rijetko:</i> zabilježeni su slučajevi periferne neuropatije (ili parestezije)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		<i>Često:</i> kašalj, nazalni simptomi
Poremećaji probavnog sustava	<i>Često:</i> mučnina, povraćanje, proljev <i>Rijetko:</i> zabilježen je pankreatitis, ali uzročna povezanost s liječenjem abakavirom nije sigurna	<i>Često:</i> mučnina, povraćanje, bol u abdomenu ili grčevi, proljev <i>Rijetko:</i> porast serumskih amilaza. Zabilježeni su slučajevi pankreatitisa
Poremećaji jetre i žuči		<i>Manje često:</i> prolazni porast razina jetrenih enzima (AST, ALT) <i>Rijetko:</i> hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Često:</i> osip (bez sustavnih simptoma) <i>Vrlo rijetko:</i> multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza	<i>Često:</i> osip, alopecija <i>Rijetko:</i> angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		<i>Često:</i> artralgija, mišićni poremećaji <i>Rijetko:</i> rabdomioliza

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često: vrućica, letargija, umor	Često: umor, malaksalost, vrućica
---	---------------------------------	-----------------------------------

Opis odabranih nuspojava

Preosjetljivost na abakavir

Znakovi i simptomi te reakcije preosjetljivosti navedeni su u nastavku, a utvrđeni su ili u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet. Znakovi i simptomi prijavljeni u **najmanje 10% bolesnika** s reakcijom preosjetljivosti otisnuti su masnim slovima.

Gotovo svi bolesnici koji razviju reakcije preosjetljivosti imat će vrućicu i/ili osip (obično makulopapularni ili urtikarijski) kao dio sindroma, međutim reakcije su se javljale i bez osipa ili vrućice. Drugi glavni simptomi uključuju gastrointestinalne, respiratorne ili opće simptome poput letargije i malaksalosti.

Koža	<b>osip</b> (obično makulopapularni ili urtikarijski)
Probavni sustav	<b>mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu</b> , ulceracija u ustima
Dišni sustav	<b>dispneja, kašalj</b> , grlobolja, sindrom respiratornog distresa u odraslih, zatajenje disanja
Razno	<b>vrućica, letargija, malaksalost</b> , edem, limfadenopatija, hipotenzija, konjunktivitis, anafilaksija
Neurološki/psihijatrijski simptomi	<b>glavobolja</b> , parestezija
Hematološki simptomi	limfopenija
Jetra/gušterača	<b>povišene razine jetrenih enzima</b> , hepatitis, zatajenje jetre
Mišićno-koštani sustav	<b>mialgija</b> , rijetko mioliza, artralgija, povišene razine kreatin fosfokinaze
Mokraćni sustav	povišene razine kreatinina, zatajenje bubrega

Simptomi povezani s tom reakcijom preosjetljivosti pogoršavaju se s nastavkom liječenja i mogu ugroziti život, a u rijetkim su slučajevima imali smrtni ishod.

Ponovno uvođenje abakavira nakon reakcije preosjetljivosti na abakavir dovodi do brzog povratka simptoma unutar nekoliko sati. Ta ponovna reakcija preosjetljivosti obično je još teža nego prvotna, a može uključivati po život opasnu hipotenziju i smrt. Slične su se reakcije povremeno javljale i nakon ponovnog uvođenja abakavira u bolesnika koji su prije prekida liječenja abakavirom imali

samo jedan od ključnih simptoma preosjetljivosti (vidjeti gore), a u vrlo rijetkim su se slučajevima takve reakcije pojavile i nakon ponovnog uvođenja terapije u bolesnika koji prethodno nisu imali simptome reakcije preosjetljivosti (tj. bolesnika za koje se prethodno smatralo da dobro podnose abakavir).

#### *Metabolički parametri*

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

#### *Sindrom imunološke reaktivacije*

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškim imunološkim deficitom u vrijeme započinjanja kombinirane antiretrovirusne terapije, može nastupiti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Zabilježeno je da se autoimuni poremećaji (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) javljaju kod imune reaktivacije, međutim, zabilježeno vrijeme početka je varijabilno te se ovi događaji mogu javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

#### *Osteonekroza*

Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s opće priznatim faktorima rizika, uznapređovalom HIV bolešću ili onih koji su dugo vremena primali kombiniranu antiretrovirusnu terapiju. Učestalost ove pojave nije poznata (vidjeti dio 4.4).

#### *Pedijatrijska populacija*

Baza podataka o sigurnosti koja podržava doziranje jedanput na dan u pedijatrijskih bolesnika dolazi iz ispitivanja ARROW (COL105677) u kojem je 669 pedijatrijskih ispitanika zaraženih s HIV-1 (u dobi od 12 mjeseci do  $\leq 17$  godina) primalo abakavir i lamivudin jedanput ili dvaput na dan (vidjeti dio 5.1). Unutar te populacije 104 pedijatrijskih ispitanika zaraženih s HIV-1, tjelesne težine od najmanje 25 kg, primalo je abakavir i lamivudin kao lijek Abakavir/Lamivudin Mylan jedanput na dan. Nisu identificirana dodatna sigurnosna pitanja u pedijatrijskih ispitanika koji su primali dozu jedanput ili dvaput na dan u usporedbi s odraslim osobama.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

## **4.9 Predoziranje**

Nisu uočeni nikakvi specifični simptomi niti znakovi kao posljedica akutnog predoziranja abakavirom ili lamivudinom, osim onih navedenih u dijelu o nuspojavama.

Ukoliko dođe do predoziranja, potrebno je nadzirati bolesnika kako bi se uočili znakovi toksičnosti (vidjeti dio 4.8), kao i primijeniti uobičajene mjere suportivnog liječenja ukoliko se za to ukaže potreba. Budući da se lamivudin može ukloniti dijalizom, predoziranje se može liječiti kontinuiranom hemodijalizom iako ta mjera do sada nije bila ispitivana. Nije poznato može li se abakavir izlučiti peritonealnom dijalizom ili hemodijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiviroci za sistemsko liječenje, antivirusi za terapiju HIV-a, kombinacije. ATK šifra: J05AR02

*Mehanizam djelovanja:* Abakavir i lamivudin su inhibitori nukleozid reverzne transkriptaze (NRTI), te su snažni selektivni inhibitori replikacije HIV-1 i HIV-2 (LAV2 i EHO). I abakavir i lamivudin se metaboliziraju dosljedno intrastaničnom kinazom u svoje aktivne metabolite, 5'-trifosfate (TP) koji su aktivni spojevi. Lamivudin-TP i karbovir-TP (aktivni trifosfatni oblik abakavira) su supstrati i kompetitivni inhibitori HIV reverzne transkriptaze (RT). Međutim, njihovo glavno protuvirusno djelovanje odvija se kroz inkorporiranje monofosfatnog oblika u lanac virusne DNK, što rezultira prekidom tog lanca. Trifosfati abakavira i lamivudina pokazuju značajno manji afinitet za DNK polimeraze stanice domaćina.

Nisu primijećeni antagonistički učinci *in vitro* s primjenom lamivudina i ostalih antiretrovirotika (testirani lijekovi: didanozin, nevirapin i zidovudin). Antivirusna aktivnost abakavira u kulturi stanica nije bila antagonizirana kad se primjenjivao u kombinaciji s nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (NRTI) didanozinom, emtricitabinom, lamivudinom, stavudinom, tenofovirom ili zidovudinom, s nenukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze (NNRTI) nevirapinom ili inhibitorom proteaze (PI) amprenavirom.

#### Antivirusna aktivnost in vitro

Pokazalo se da i abakavir i lamivudin inhibiraju replikaciju laboratorijskih sojeva i kliničkih izolata HIVa kod različitih vrsta stanica, uključujući transformirane stanične linije T limfocita, stanične linije nastale od monocita/makrofaga i primarne kulture aktiviranih limfocita iz periferne krvi (PBLs) i monocita/makrofaga. Koncentracija lijeka potrebna za učinak na virusnu replikaciju za 50% (EC<sub>50</sub>) ili 50% inhibitornu koncentraciju (IC<sub>50</sub>) ovisio je o vrsti virusa i stanica.

Srednja vrijednost EC<sub>50</sub> za abakavir protiv laboratorijskih sojeva HIV-1<sub>IIIB</sub> i HIV-1<sub>HXB2</sub> kretala se u rasponu od 1,4 do 5,8 μM. Medijan ili srednje vrijednosti EC<sub>50</sub> za lamivudin protiv laboratorijskih sojeva HIV-1 kretale su se u rasponu od 0,007 do 2,3 μM. Srednje vrijednosti EC<sub>50</sub> protiv laboratorijskih sojeva HIV-2 (LAV2 i EHO) kretale su se u rasponu od 1,57 do 7,5 μM za abakavir i od 0,16 do 0,51 μM za lamivudin.

Vrijednosti EC<sub>50</sub> za abakavir protiv HIV-1 grupe M, podtipova (A-G) kretale su se od 0,002 do 1,179 μM, protiv grupe O od 0,022 do 1,21 μM, i protiv HIV-2 izolatu, od 0,024 do 0,49 μM. Za lamivudin, vrijednosti EC<sub>50</sub> protiv HIV-1 podtipovima (A-G) kretale su se od 0,001 do 0,170 μM, protiv grupe O od 0,030 do 0,160 μM i protiv HIV-2 izolata od 0,002 do 0,120 μM u perifernoj krvi mononuklearnih stanica.

Procjena početnih uzoraka HIV-1 neliječenih bolesnika koji nisu povezani sa supstitucijom aminokiselina povezane s rezistencijom vršila se ili više ciklusnim Virco Antivirogram testom (eng. *multi-cycle Virco Antivirogram™ assay*) (n=92 u ispitivanju COL40263) ili testom sa jednim ciklusom (*Monogram Biosciences PhenoSense™ assay*) (n=138 u ispitivanju ESS30009). To je rezultiralo medijanom vrijednosti EC<sub>50</sub> od 0,912 μM (raspon: 0,493 do 5,017 μM) i 1,26 μM (raspon 0,72 do 1,91 μM) za abakavir, i vrijednost medijana EC<sub>50</sub> od 0,429 μM (raspon: 0,200 do 2,007 μM) i 2,38 μM (1,37 do 3,68 μM) za lamivudin.

Analize fenotipske osjetljivosti kliničkih izolata od bolesnika sa HIV-1 grupe M, ne-B podtipova a koji nisu primili antiretrovirusne lijekove, u tri ispitivanja pokazale su da su svi virusi bili u potpunosti osjetljivi na abakavir i lamivudin; jedno ispitivanje sa 104 izolata koji su uključivali podtipove A i A1 (n=26), C (n=1), D (n=66) i cirkulirajuće rekombinantne oblike (CRFa) AD (n=9), CD (n=1), i kompleksne rekombinantne cpx između podtipova (n=1), drugo ispitivanje sa 18 izolata uključujući podtip G (n=14) i CRF\_AG (n=4) iz Nigerije, i treće ispitivanje sa šest izolata (n=4 CRF\_AG, n=1 A i n=1 neodređeno) iz Abidjana (Obala Bjelokosti).

HIV-1 izolati (CRF01\_AE, n=12; CRF02\_AG, n=12; i podtip C ili CRF\_AC, n=13) od 37 neliječenih bolesnika iz Afrike i Azije bili su osjetljivi na abakavir (IC<sub>50</sub> promjena <2,5 puta), i lamivudin (IC<sub>50</sub> promjena <3,0 puta), osim u slučaju dva CRF02\_AG izolata u kojih je promjena za abakavir bila 2,9 i 3,4 puta. Izolati skupine O koji su dobiveni od bolesnika koji nisu primali antivirusnu terapiju bili su visoko osjetljivi na ispitivanu aktivnost lamivudina.

Kombinacija abakavira i lamivudina pokazala je ekvivalentno antivirusno djelovanje u staničnim kulturama prema izolatima koji nisu pripadali podtipu B kao i prema HIV-2 izolatima sa ekvivalentnom antiviralnom aktivnošću kao prema onima samog podtipa B.

### Rezistencija

#### *In vivo rezistencija*

Odabrani su izolati HIV-1 koji su bili rezistentni na abakavir *in-vitro* u divljim sojevima HIV-1 (HXB2) i povezano ih se sa specifičnim genotipskim promjenama RT kodirajuće regije (kodoni M184V, K65R, L74V i Y115). Prvo se dogodila selekcija M184V mutacije koja je rezultirala sa dvostrukim povećanjem IC<sub>50</sub>. Daljnji prolazak sa povećavanjem koncentracije lijeka rezultirao je selekcijom dvostrukih RT mutacija 65R/184V i 74V/184V ili trostrukih mutacija 74V/115Y/184V. Dvije mutacije su doprinijele promjeni osjetljivosti na abakavir 7 do 8 puta, a u kombinacija od tri mutacije je bila potrebna za promjenu osjetljivosti na abakavir veću od 8 puta. Prolaskom kliničkog izolata RTMC koji je rezistentan na zidovudin također se došlo do 184V mutacije.

Rezistencija HIV-1 na lamivudin uključuje promjenu aminokiseline M184I ili češće M184V u blizini aktivnog mjesta virusne RT.

Prolaz HIV-1 (HXB2) kroz postupno povećavanu 3TC koncentraciju rezultiralo je virusima koji su rezistentni na lamivudin u visokoj razini (>100 do >500-puta) s brzim odabirom mutacije RT M184I ili V mutacije. IC<sub>50</sub> za divlji soj HXB2 bila je 0,24 do 0,6 μM, dok je IC<sub>50</sub> za M184V koja sadrži HXB2 bila >100 do 500 μM.

### Antivirusna terapija prema genotipskoj/fenotipskoj otpornosti

#### *Rezistencija in vivo (prethodno neliječeni bolesnici)*

U bolesnika zaraženih HIV-1, koji su primali antiretrovirusnu terapiju koja uključuje lamivudin, dolazi do stvaranja varijanti M184V ili M184I.

Izolati većine bolesnika iz ključnih kliničkih ispitivanja, u kojih je uz terapiju koja sadrži abakavir izostao virološki odgovor, pokazali su ili nikakav pomak od početnih vrijednosti povezan s NRTI (45%) ili samo selekciju M184V ili M184I (45%). Ukupna učestalost selekcije M184V ili M184I je bila visoka (54%) dok su manje česte bile selekcije L74V (5%), K65R (1%) i Y115F (1%) (vidjeti

Tablicu u tekstu koji slijedi).

Ustanovljeno je da uključenje zidovudina u terapiju smanjuje učestalost selekcije L74V i K65R u prisustvu abakavira (sa zidovudinom: 0/40, bez zidovudina: 15/192, 8%).

Liječenje	Abakavir + lamivudin + zidovudin <sup>1</sup>	Abakavir + lamivudin + NNRTI	Abakavir + lamivudin + PI (ili PI/ritonavir)	Ukupno
<b>Broj bolesnika</b>	282	1094	909	2285
<b>Broj izostanaka virološkog odgovora</b>	43	90	158	306
<b>Broj genotipova tijekom liječenja</b>	40 (100%)	51 (100%) <sup>2</sup>	141 (100%)	232 (100%)
<b>K65R</b>	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
<b>L74V</b>	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
<b>Y115F</b>	0	2 (4%)	0	2 (1%)
<b>M184V/I</b>	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
<b>TAMs<sup>3</sup></b>	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Fiksna kombinacija lamivudina i zidovudina.

2. Uključujući tri neuspjeha nevirusnog karaktera i 4 nepotvrđena izostanka virološkog odgovora.

3. Broj bolesnika s  $\geq 1$  mutacijom analoga timidina (TAMs, "Thymidine Analogue Mutations").

Do selekcije mutacije analoga timidina (TAMs) može doći kad su analozi timidina povezani s abakavirom. U meta analizi 6 kliničkih ispitivanja, selekcije mutacija analoga timidina nisu utvrđene u režimima liječenja koji su uključivali abakavir bez zidovudina (0/127), ali jesu u režimima liječenja koji su uključivali abakavir i analog timidina zidovudin (22/86, 26%).

#### *Rezistencija in vivo (prethodno liječeni bolesnici)*

U bolesnika zaraženih HIV-1 koji su primali antiretrovirusnu terapiju koja uključuje lamivudin i koji pokazuju visoku rezistenciju na lamivudin, dolazi do stvaranja varijanti M184V ili M184I. Podaci *in vitro* ukazuju da bi se nastavkom primjene lamivudina unatoč razvoju M184V moglo osigurati rezidualno antiretrovirusno djelovanje (vjerojatno zbog oštećenja virusa). Klinički značaj ovih nalaza nije ustanovljen. Štoviše, dostupni klinički podaci su vrlo ograničeni i ne dozvoljavaju nikakav pouzdan zaključak. U svakom slučaju, uvođenje osjetljivih NRTI-a treba uvijek imati prednost nad nastavkom liječenja lamivudinom. Stoga nastavak liječenja lamivudinom unatoč pojavi mutacije M184V treba razmotriti samo u slučajevima kad nisu dostupni drugi aktivni NRTI-i.

U kliničkim izolatima bolesnika s nekontroliranom replikacijom virusa koji su prethodno liječeni drugim inhibitorima nukleozida i rezistentni su na njih, zabilježeno je klinički značajno smanjenje osjetljivosti na abakavir. U meta analizi 5 kliničkih ispitivanja u kojima je abakavir dodan kako bi se pojačala terapija, od ukupnog broja od 166 bolesnika, 123 (74%) je imalo M184V/I, 50 (30%) je imalo T215Y/F, 45 (27%) je imalo M41L, 30 (18%) je imalo K70R, a 25 (15%) je imalo D67N. Nije ustanovljen K65R, dok su se L74V i Y115F javili manje često ( $\leq 3\%$ ). Model logističke regresije

prediktivne vrijednosti za genotip (prilagođen za početnu plazmatsku vrijednost HIV-1RNK [vRNK], broj CD4+ stanica, broj i trajanje prethodnih antiretrovirusnih terapija) pokazao je da je prisustvo 3 ili više mutacija povezanih s rezistencijom na NRTI povezano sa smanjenim odgovorom u 4. tjednu liječenja ( $p=0.015$ ), a prisustvo 4 ili više mutacija prosječno u 24. tjednu ( $p\leq 0.012$ ). Osim toga, insercijski kompleks na mjestu 69 ili mutacija Q151M, koja se obično nalazi u kombinaciji s A62V, V75I, F77L i F116Y, uzrokuju visoku razinu rezistencije na abakavir.

Početna mutacija reverzne transkriptaze	4. tjedan (n = 166)		
	n	Medijan promjene vRNK ( $\log_{10}$ c/mL)	Postotak s <400 kopija/mL vRNA
<b>Bez mutacije</b>	15	-0.96	40%
<b>Samo M184V</b>	75	-0.74	64%
<b>Bilo koja pojedinačna mutacija NRTI</b>	82	-0.72	65%
<b>Bilo koje dvije mutacije povezane s NRTI</b>	22	-0.82	32%
<b>Bilo koje tri mutacije povezane s NRTI</b>	19	-0.30	5%
<b>Četiri ili više mutacija povezanih s NRTI</b>	28	-0.07	11%

#### *Fenotipska rezistencija i križna rezistencija*

Za fenotipsku rezistenciju na abakavir potrebna je mutacija M184V uz najmanje još jednu abakavirom uzrokovanu mutaciju ili mutacija M184V s višestrukim mutacijama analoga timidina. Fenotipska križna rezistencija s drugim NRTI u prisustvu samo M184V ili samo M184I je ograničena. Zidovudin, didanozin, stavudin i tenofovir održavaju antiretrovirusnu aktivnost protiv takvih varijanti HIV-1. Prisustvo M184V s K65R uzrokuje križnu rezistenciju između abakavira, tenofovira, didanozina i lamivudina, a prisustvo M184V s L74V uzrokuje križnu rezistenciju između abakavira, didanozina i lamivudina. Prisustvo M184V s Y115F uzrokuje križnu rezistenciju između abakavira i lamivudina. Dostupni algoritmi za interpretaciju genotipske rezistencije lijekova kao i komercijalno dostupni testovi osjetljivosti utvrdili su kliničke kriterije za smanjenu aktivnost abakavira i lamivudina kao odvojenih entiteta lijekova za predviđanje osjetljivosti, djelomične osjetljivosti ili rezistencije temeljem bilo izravnog mjerenja osjetljivosti, ili izračuna HIV-1 rezistencijskog fenotipa iz virusnog genotipa. Za pravilnu primjenu abakavira i lamivudina potrebno je slijediti važeće algoritme rezistencije.

Križna rezistencija između abakavira ili lamivudina i antiretrovirusnih lijekova iz drugih skupina (npr. PI ili NNRTI) nije vjerojatna.

#### Kliničko iskustvo

Kliničko iskustvo sa kombinacijom abakavira i lamivudina u jednodnevnom režimu se većinom bazira na četiri ispitivanja na prethodno neliječenim bolesnicima, CNA30021, EPZ104057 (HEAT ispitivanje), ACTG5202, te CNA109586 (ASSERT ispitivanje) i dva ispitivanja u prethodno liječenim bolesnicima CAL30001 i ESS30008.

### Prethodno neliječeni bolesnici

Režim doziranja kombinacije abakavir/lamivudin jedanput na dan podupire multicentrično, dvostruko slijepo, kontrolirano ispitivanje (CNA30021) u trajanju od 48 tjedana, provedeno na 770 prethodno neliječenih odraslih bolesnika zaraženih virusom HIV-a. To su pretežno bili asimptomatski bolesnici s HIV infekcijom (CDC stadij A). Oni su randomizirani u dvije skupine koje su primale ili abakavir (ABC) 600 mg jedanput na dan ili abakavir 300 mg dvaput na dan u kombinaciji s lamivudinom 300 mg jedanput na dan i efavirenzom 600 mg jedanput na dan. Rezultati su sažeti prema podgrupama u tablici:

**Ishod djelotvornosti u 48 tjednu u ispitivanju oznake CNA30021 prema početnim HIV-1 RNA i CD4 skupinama (ispitanici koji nisu primali terapiju ITTeTLOVR ART).**

	<b>ABC QD +3TC+EFV (n=384)</b>	<b>ABC BID +3TC+EFV (n=386)</b>
<b>ITT-E Populacija TLOVR analiza</b>	Udio sa HIV-1 RNA <50 kopija/ml	
<b>Svi ispitanici</b>	253/384 (66%)	261/386 (68%)
<b>Početna RNA kategorija &lt;100 000 kopija/mL</b>	141/217 (65%)	145/217 (67%)
<b>Početna RNA kategorija &gt;=100 000 kopija/mL</b>	112/167 (67%)	116/169 (69%)
<b>Početna CD4 kategorija &lt;50</b>	3/6 (50%)	4/6 (67%)
<b>Početna CD4 kategorija 50-100</b>	21/40 (53%)	23/37 (62%)
<b>Početna CD4 kategorija 101-200</b>	57/85 (67%)	43/67 (64%)
<b>Početna CD4 kategorija 201-350</b>	101/143 (71%)	114/170 (67%)
<b>Početna CD4 kategorija &gt;350</b>	71/109 (65%)	76/105 (72%)
<b>&gt;1 log smanjenje HIV RNA ili &lt;50 cp/mL Svi bolesnici</b>	372/384 (97%)	373/386 (97%)

U oba režima liječenja zabilježen je sličan klinički uspjeh (ocijenjena razlika u razlici liječenja: -1,7; 95% CI -8,4; 4,9). Iz tih rezultata može se zaključiti s 95%-tnom vjerojatnošću (CI) da stvarna razlika nije veća od 8,4% u korist doziranja dvaput na dan. Ta potencijalna razlika je dovoljno mala da se može donijeti konačan zaključak kako je doziranje abakavira jednom na dan jednakovrijedno doziranju dvaput na dan.

Zabilježena je mala ukupna incidencija izostanka virološkog odgovora (virusno opterećenje > 50

kopija/ml), slična u obje skupine (10% u skupini liječenoj jedanput na dan i 8% u skupini liječenoj dvaput na dan). U malom uzorku za genotipsku analizu zabilježen je trend prema povećanoj stopi mutacija povezanih s NRTI pri doziranju abakavira jedanput na dan u odnosu na doziranje dvaput na dan. Zbog ograničenih podataka iz ovog ispitivanja ne mogu se izvući čvrsti zaključci.

Postoje proturječni podaci u nekim komparativnim ispitivanjima za lijek abakavir/lamivudin *na primjer HEAT, ACTG5202 i ASSERT*:

EPZ104057 (HEAT ispitivanje) je randomizirana, dvostruko slijepa, placebo povezana, 96-tjedna, multicentrično ispitivanje s primarnim ciljem procjene relativne djelotvornosti abakavira/lamivudina (ABC/3TC, 600mg/300mg) i tenofovira/emtricitabina (TDF/FTC, 300mg/200mg), pojedini davan jednom dnevno u kombinaciji s lopinavirom/ritonavirovom (LPV/r, 800mg/200mg) kod HIV inficiranih, prethodno neliječenih odraslih bolesnika. Analiza primarne djelotvornosti je provedena u 48. tjednu s nastavkom ispitivanja do 96. tjedna te se nije pokazala inferiornom. Rezultati su prikazani ispod:

**Virološki odgovor na temelju plazmatskih razina HIV-1 RNK < 50 kopija/ml  
ITT- izložena populacija M=F pomak uključen**

Virološki odgovor	ABC/3TC +LPV/r (N = 343)		TDF/FTC + LPV/r (N = 345)	
	Tjedan 48	Tjedan 96	Tjedan 48	Tjedan 96
<b>Ukupan odgovor (odijeljen na osnovu HIV-1 RNK)</b>	231/343 (68%)	205/343 (60%)	232/345 (67%)	200/345 (58%)
<b>Odgovor na osnovu HIV-1 RNA &lt;100 000 c/ml</b>	134/188 (71%)	118/188 (63%)	141/205 (69%)	119/205 (58%)
<b>Odgovor na osnovu HIV-1 RNA ≥100 000 c/ml</b>	97/155 (63%)	87/155 (56%)	91/140 (65%)	81/140 (58%)

Sličan virološki odgovor zapažen je za oba režima (točna procijenjena razlika liječenja u 48. tjednu: 0,39%; 95% CI: -6,63; 7,40).

ACTG 5202 ispitivanje je multicentrično, komparativno, randomizirano dvostruko slijepo ispitivanje abakavir/lamivudin ili emtricitabin/tenofovir u kombinaciji s otvorenom studijom efavirenza ili atazanavir/ritonavira u liječenju prethodno neliječenih HIV-1 zaraženih bolesnika. Bolesnici su odabrani na temelju probira temeljenog na razini HIV-1 RNK <100 000 i ≥100 000 kopija/ml u plazmi.

Privremena analiza iz ACTG 5202 studije otkrila je da je abakavir/lamivudin bio povezan sa statistički značajno višim rizikom od izostanka virološkog odgovora u usporedbi s emtricitabin/tenofovirom (definiran kao virološko opterećenje >1000 kopija/ml u 16. ili poslije 16. tjedna i prije 24. tjedna ili kao HIV-RNK razina >200 kopija/ml u 24. ili poslije 24. tjedna) kod odabranih bolesnika s virološkim opterećenjem ≥100 000 kopija/ml (procijenjeni omjer rizika 2,33; 95% CI: 1,46; 3,72; p=0,0003). S obzirom na uočene razlike u djelotvornosti, Odbor za sigurnost podataka i nadzor (eng. *Data Safety Monitoring Board - DSMB*) preporučio je da se razmotri promjena u liječenju kod svih bolesnika s visokim viralnim opterećenjem. Bolesnici s niskim viralnim opterećenjem ostavljeni su u ispitivanju kao slijepa proba.

Analiza podataka o bolesnicima s niskim viralnim opterećenjem nije pokazala značajne razlike između nukleozidnih osnova u odnosu na bolesnike bez izostanka virološkog odgovora u 96. tjednu.

Rezultati su prikazani ispod:

- 88,3% s ABC/3TC u odnosu na 90,3% s TDF/FTC kada se primjenjuju s atazanavir/ritonavirovom

kao trećim lijekom, razlika u liječenju – 2,0% (95% CI – 7,5%; 3,4%),  
 - 87,4% s ABC/3TC u odnosu na 89,2% s TDF/FTC kada se primjenjuju s efavirenzom kao  
 trećim lijekom, razlika u liječenju – 1,8% (95% CI – 7,5%; 3,9%).

CNA109586 (ASSERT ispitivanje) je multicentrično, otvoreno, randomizirano ispitivanje o abakavir/lamivudinu (ABC/3TC, 600mg/300mg) i tenofovir/emtricitabinu (TDF/FTC, 300mg/200mg), svaki lijek davan jednom dnevno s efavirenzom (EFV, 600mg), antiretrovirusno neliječenim, HLA-B\*5701 negativnim, HIV-1 zaraženim odraslim bolesnicima. Virološki rezultati su prikazani u tablici ispod:

**Virološki odgovor u 48. tjednu ITT -Izložena populacija < 50 kopija/ml TLOVR**

	<b>ABC/3TC + EFV (N =192)</b>	<b>TDF/FTC + EFV (N =193)</b>
<b>Ukupni odgovor</b>	114/192 (59%)	137/193 (71%)
<b>Odgovor na osnovu HIV-1 RNA &lt;100 000 c/mL</b>	61/95 (64%)	62/83 (75%)
<b>Odgovor na osnovu HIV-1 RNA ≥100 000 c/mL</b>	53/97 (55%)	75/110 (68%)

U 48 tjednu, niža stopa virološkog odgovora je uočena kod ABC/3TC u usporedbi s TDF/FTC (točna procijenjena razlika u liječenju: 11,6%; 95% CI: 2,2; 21,1).

Prethodno liječeni bolesnici

Podaci iz dva ispitivanja, CAL30001 i ESS30008 pokazali su da je abakavir/lamivudin jedan put na dan, u bolesnika koji su ranije primali terapiju, slične virusne djelotvornosti poput abakavira od 300 mg dva puta na dan plus lamivudin 300 mg jedan put na dan ili 150 mg dva puta na dan.

U ispitivanju CAL30001, 182 bolesnika koji pri prethodnom liječenju nisu imali virološki odgovor randomizirani su tako da su tijekom 48 tjedana dobivali ili abakavir/lamivudin jedanput na dan ili abakavir u dozi od 300 mg dvaput na dan uz lamivudin 300 mg jedanput na dan, u oba slučaja u kombinaciji s tenofovirom i nekim inhibitorom proteaze ili nekim nenukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze. Podjednako smanjenje HIV-1 RNK, određeno prema prosječnoj površini pod krivuljom umanjenoj za početne vrijednosti, pokazuju da je skupina koja je primala abakavir/lamivudin jednako vrijedna kao skupina koja je primala abakavir plus lamivudin dvaput na dan (AAUCMB; -1,65 log<sub>10</sub> kopija/ml naspram -1,83 log<sub>10</sub> kopija/ml, 95% CI; -0,13; 0,38). U obje skupine (uključena populacija) bio je sličan i udio bolesnika s HIV-1 RNK < 50 kopija/ml (50% prema 47%,) te onih s < 400 kopija/ml (54% prema 57%) u 48 tjednu. Međutim, budući da su u ispitivanje bili uključeni bolesnici koji su prethodno samo umjereno liječeni te da početno virusno opterećenje u dvije ispitivane skupine nije bilo uravnoteženo, pri interpretaciji ovih rezultata potreban je oprez.

U studiji ESS30008, 260 bolesnika u kojih je pri prethodnom liječenju abakavirom u dozi od 300 mg dvaput na dan i lamivudinom u dozi od 150 mg dvaput na dan uz inhibitor proteaze (IP) ili nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze došlo do supresije virusa, randomizirani su tako da su 48 tjedana ili nastavili s tim režimom ili prešli na liječenje abakavir/lamivudin i nekim inhibitorom

proteaze ili nenukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze. Rezultati u 48. tjednu pokazuju da je u skupini koja je primala abakavir/lamivudin virološki odgovor bio podjednak (neinferoran) odgovoru u skupini koja je primala abakavir i lamivudin, na temelju postotka osoba s HIV-1 RNK < 50 kopija/ml (90%, odnosno 85%, 95% CI; -2,7; 13,5).

Indeks genotipske osjetljivosti (GSS) nije utvrđen putem MAH-a za kombinaciju abakavir/lamivudin. Udio ranije liječenih bolesnika u ispitivanju CAL30001 koji su imali HIV-RNA <50 kopija/mL u 48. tjednu, prema indeksu genotipske osjetljivosti u optimiziranom osnovnom liječenju (eng. *optimized background therapy*) (OBT) je tablično prikazan. Procjenjivao se i utjecaj glavnih mutacija definiranih prema IAS-USA na abakavir ili lamivudin, te mutacija povezanih s višestrukum-NRTI rezistencijom prema broju početnih mutacija tijekom odgovora. GSS dobiven je iz Monogramskih izvještaja na način da se osjetljivim virusima temeljem broja lijekova u režimu dodijelila vrijednost "1-4", a virusima sa smanjenom osjetljivošću dodijeljena je vrijednost "0". Indeks genotipske osjetljivosti nije rađen za sve bolesnike na samom početku. Slični udjeli bolesnika u skupinama koje su primale abakavir jednom ili dva puta dnevno u ispitivanju CAL30001 imali su GSS indekse <2 ili ≥2 te su uspješno do 48. tjedna postigli supresiju na <50 kopija/mL.

**Udio bolesnika u ispitivanju CAL30001 s <50 kopija/mL u 48. tjednu prema indeksu genotipske osjetljivosti u OBT i broju početnih mutacija**

	ABC/3TC FDC QD (n=94) Broj početnih mutacija <sup>1</sup>				ABC BID +3TC QD (n=88)
Genotipska SS u OBT	Svi	0-1	2-5	6+	Svi
<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%)
Nepoznato	8/14 (57%)	6/14 (43%)	2/14 (14%)	0	2/6 (33%)
<b>Svi</b>	<b>47/94 (50%)</b>	<b>30/94 (32%)</b>	<b>17/94 (18%)</b>	<b>0</b>	<b>41/88 (47%)</b>

<sup>1</sup> Glavne IAS-USA mutacije na abakavir ili lamivudin i mutacije povezane s višestrukum-NRTI rezistencijom

U ispitivanjima CNA109586 (ASSERT) i CNA30021 koja su provedene na neliječenim bolesnicima, genotipski podaci dobiveni su samo kod podskupine bolesnika pri probiru ili pri početku ispitivanja kao i za one bolesnike koji su udovoljavali kriterijima izostanka virološkog odgovora. Djelomična podskupina podataka o bolesnicima iz CNA30021 je tablično prikazana, no mora ih se interpretirati s oprezom. Indeksi osjetljivosti lijeka dodijeljeni su svakom virusnom genotipu bolesnika pomoću ANRS 2009 HIV-1 algoritma za genotipsku rezistenciju lijekova. Svakom lijeku u režimu koji je osjetljiv, dodijeljen je indeks 1, a lijekovi za koje ANRS algoritam predviđa rezistenciju dobili su vrijednost "0".

**Udio bolesnika u ispitivanju CNA30021 koji su u 48. tjednu imali <50 kopija/ml prema indeksu genotipske osjetljivosti u OBT i broju početnih mutacija**

	ABC QD + 3TC QD + EFV QD (N=384) Broj početnih mutacija <sup>1</sup>	ABC BID+ 3TC QD + EFV QD (N=386)

Genotipska SS u OBT	Svi	0-1	2-5	6+	Svi
<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%)
Svi	60/125 (48%)	59/125 (47%)	1/125 (<1%)	0	60/120 (50%)

<sup>1</sup>Glavne IAS-USA (Prosinac 2009) mutacije na abakavir ili lamivudin

### *Pedijatrijska populacija*

Usporedba režima primjene abakavira i lamivudina jedanput na dan u odnosu na primjenu dvaput na dan provedena je u sklopu randomiziranog, multicentričnog, kontroliranog ispitivanja pedijatrijskih bolesnika zaraženih HIV-om. U ispitivanje ARROW (COL105677) bilo je uključeno 1206 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 17 godina, kojima su se lijekovi dozirali sukladno preporukama za doziranje prema tjelesnoj težini, objavljenima u smjernicama za liječenje Svjetske zdravstvene organizacije (Antiretrovirusna terapija za dojenčad i djecu zaraženu HIV-om, 2006).

Nakon 36 tjedana liječenja režimom koji je uključivao primjenu abakavira i lamivudina dvaput na dan, 669 za to prikladnih ispitanika bilo je randomizirano ili za nastavak liječenja uz doziranje dvaput na dan ili za prelazak na liječenje abakavirom i lamivudinom jedanput na dan tijekom najmanje 96 tjedana. Unutar te populacije 104 bolesnika, tjelesne težine od najmanje 25 kg, primilo je 600 mg abakavira i 300 mg lamivudina jedanput na dan kao abakavir/lamivudin, sa medijanom trajanja izloženosti lijeku od 596 dana.

Od 669 ispitanika randomiziranih u tom ispitivanju (u dobi od 12 mjeseci do  $\leq$  17 godina), skupina koja je primala abakavir/lamivudin jedanput na dan bila je neinferiorna skupini koja je primala te lijekove dvaput na dan, prema unaprijed određenoj granici neinferiornosti od -12% za primarnu mjeru ishoda od <80 kopija/ml u 48. tjednu, kao i u 96. tjednu (sekundarna mjera ishoda), i za sve ostale ispitivane granične vrijednosti (<200 kopija/ml, <400 kopija/ml, <1000 kopija/ml), koje su se sve nalazile značajno unutar spomenute granice neinferiornosti. Analize podskupina u kojima se ispitivala heterogenost doziranja jedanput na dan naspram doziranja dvaput na dan nisu pokazale značajan učinak spola, dobi ni virusnog opterećenja pri randomizaciji. Zaključci su potvrdili neinferiornost neovisno o metodi analize.

U 104 bolesnika koji su primili abakavir/lamivudin, uključujući one s tjelesnom težinom između 40 i 25 kg supresija virusa je bila slična.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Dokazano je kako je fiksna kombinacija abakavir/lamivudin (FDC) bioekvivalentna odvojenoj primjeni lamivudina i abakavira. To je dokazano u trosmjernoj križanoj studiji bioekvivalencije s jednom dozom FDC-a uzetom na tašte nasuprot 2 x 300 mg abakavira i 2 x 150 mg lamivudina tableta (natašte) nasuprot FDC uz visokokalorični obrok u zdravih dragovoljaca (n=30). Na temelju površine pod krivuljom koncentracije u plazmi u ovisnosti o vremenu (AUC) i maksimalne koncentracije ( $C_{max}$ ) zaključeno je da natašte nema značajne razlike u opsegu apsorpcije svake komponente. Također nisu zapaženi klinički značajni učinci hrane na primjenu fiksne kombinacije natašte ili uz obrok. Ovi rezultati ukazuju da se fiksna kombinacija može uzimati neovisno o obroku. Farmakokinetička svojstva lamivudina i abakavira opisana su u daljnjem tekstu.

### Apsorpcija

Abakavir i lamivudin se brzo i dobro apsorbiraju iz gastrointestinalnog sustava nakon oralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost oralnog oblika abakavira u odraslih iznosi oko 83%, a lamivudina 80-85%. Srednje vrijeme ( $t_{max}$ ) u kojem se postiže maksimalna koncentracija u serumu je oko 1,5 sati za abakavir i 1 sat za lamivudin. Nakon pojedinačne doze od 600 mg abakavira, srednji  $C_{max}$  iznosi 4,26  $\mu\text{g/ml}$  (koeficijent varijacije (CV) 28%), a srednji  $AUC_{\infty}$  11,95  $\mu\text{g.h/ml}$  (CV 21%). Nakon višekratne peroralne primjene lamivudina u dozi od 300 mg jedanput na dan tijekom 7 dana srednji  $C_{max}$  u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 2,04  $\mu\text{g/ml}$  (CV 26%), a srednji  $AUC_{24}$  8,87  $\mu\text{g.h/ml}$  (CV 21%).

### Distribucija

Intravenska ispitivanja s abakavirom i lamivudinom pokazale su da prividni volumen distribucije iznosi oko 0,8 l/kg odnosno 1,3 l/kg. Ispitivanja o vezanju na proteine plazme *in vitro* pokazuju da se abakavir u terapijskim koncentracijama veže slabo do umjereno (~49%) na proteine ljudske plazme. Lamivudin pokazuje linearnu farmakokinetiku u rasponu terapijskih doza i ograničeno se veže za proteine u plazmi *in vitro* (< 36%). To ukazuje na malu vjerojatnost interakcije s drugim lijekovima zbog potiskivanja s mjesta vezanja na proteine plazme.

Podaci pokazuju da abakavir i lamivudin penetriraju u središnji živčani sustav (SŽS) i ulaze u cerebrospinalnu tekućinu (CST). Ispitivanja s abakavirom pokazuju omjer CST-a u odnosu na plazmatsku AUC između 30 do 44%. Opažene vrijednosti vršnih koncentracija su 9 puta veće nego  $IC_{50}$  abakavira od 0,08  $\mu\text{g/ml}$  ili 0,26  $\mu\text{M}$  kad se abakavir daje u dozi od 600 mg dvaput na dan. Srednji omjer koncentracija lamivudina u likvoru i serumu 2-4 sata nakon peroralne primjene iznosi oko 12%. Stvarni opseg prodiranja lamivudina u središnji živčani sustav i povezanost s kliničkom djelotvornošću nije poznat.

### Biotransformacija

Abakavir se primarno metabolizira u jetri, a manje od 2% primijenjene doze izlučuje se renalnim putem u nepromijenjenom obliku. Glavni putevi metabolizma u čovjeka odvijaju se pomoću alkohol dehidrogenaze i glukuronidacije te se pri tome stvaraju 5'-karboksilna kiselina i 5'-glukuronid, koji čine oko 66% primijenjene doze. Ti se metaboliti izlučuju u urin.

Metabolizam predstavlja manje važan put eliminacije lamivudina. Lamivudin se najvećim dijelom uklanja izlučivanjem putem bubrega u nepromijenjenom obliku. Vjerojatnost metaboličkih interakcija lamivudina s drugim lijekovima je mala zbog malog opsega metabolizma u jetri (5 - 10%).

### Eliminacija

Srednji poluvijek abakavira je oko 1,5 sati. Nakon višestrukih oralnih doza abakavira od 300 mg dva puta na dan nije bilo značajnog nakupljanja lijeka. Eliminacija abakavira odvija se putem jetrenog metabolizma s kasnijom ekskrecijom metabolita primarno putem urina. Metaboliti i nepromijenjeni abakavir čine oko 83% ukupne primijenjene doze koja se izlučuje urinom. Ostatak se eliminira fecesom.

Zabilježeno poluvrijeme eliminacije lamivudina iznosi 5 - 7 sati. Srednja vrijednost sistemskog klirensa lamivudina iznosi oko 0,32 l/h/kg, najvećim dijelom bubrežnim klirensom (>70%) preko organskog kationskog transportnog sistema. Studije u bolesnika s oštećenjem bubrega pokazuju da disfunkcija bubrega utječe na eliminaciju lamivudina. Ne preporučuje se primjena lijeka abakavir/lamivudin u bolesnika s klirensom kreatinina < 50 ml/min jer se ne može provesti potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

### Unutarstanična farmakokinetika

U ispitivanju 20 bolesnika zaraženih virusom HIV-a, koji su primali abakavir u dozi od 300 mg dvaput na dan pri čemu su jednu dozu od 300 mg uzeli prije 24-satnog razdoblja uzimanja uzoraka, geometrijska sredina terminalnog unutarstaničnog poluvijeka karbovir-TP-a u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 20,6 sati u usporedbi s geometrijskom sredinom poluvijeka abakavira u plazmi od 2,6 sati.

U križnoj studiji 27 bolesnika zaraženih virusom HIV-a, unutarstanična izloženost karbovir-TP-u bila je veća pri doziranju od 600 mg abakavira jedanput na dan ( $AUC_{24,ss} + 32\%$ ,  $C_{max24,ss} + 99\%$  and  $C_{trough} + 18\%$ ) u usporedbi s 300 mg dvaput na dan. Za bolesnike koji dobivaju lamivudin u dozi od 300 mg jedanput na dan, terminalni unutarstanični poluvijek lamivudin-TP-a bio je produljen na 16- 19 sati u usporedbi s poluvijekom lamivudina u plazmi od 5-7 sati. U križnom ispitivanju na 60 zdravih dobrovoljaca, unutarstanični farmakokinetički parametri lamivudina-TP bili su slični ( $AUC_{24,ss}$  i  $C_{max24,ss}$ ) ili niži ( $C_{trough} - 24\%$ ) kad je lamivudin primijenjen u dozi od 300 mg jedanput na dan u odnosu na doziranje 150 mg dvaput na dan. Općenito, ovi podaci podupiru primjenu lamivudina u dozi od 300 mg i abakavira u dozi od 600 mg jedanput na dan u liječenju bolesnika s HIV infekcijom. Osim toga, djelotvornost i neškodljivost ove kombinacije primijenjene jedanput na dan dokazana je i u pivotalnoj kliničkoj studiji (CNA30021- vidjeti Kliničko iskustvo).

### Posebne populacije bolesnika

#### *Oštećenje jetre*

Farmakokinetički podaci su dobiveni odvojeno za abakavir i lamivudin.

Abakavir se primarno metabolizira u jetri. Farmakokinetika abakavira ispitivana je u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh vrijednosti 5-6) koji su primili jednokratnu dozu od 600 mg; medijan (raspon) AUC vrijednosti bio je 24,1 (10,4 do 54,8) ug.h/ml. Rezultati su pokazali prosječan (90% CI) porast AUC-a abakavira za 1,89 puta [1,32; 2,70] te produljenje poluvremena eliminacije za 1,58 puta [1,22; 2,04]. Ne može se dati konačna preporuka za redukciju doze u bolesnika s blagim oštećenjem jetre zbog znatnih varijacija u izloženosti abakaviru.

Podaci dobiveni u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetre pokazuju da oštećenje jetrene funkcije ne utječe značajno na farmakokinetiku lamivudina.

Na temelju podataka dobivenih za abakavir, abakavir/lamivudin se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre

#### *Oštećenje bubrega*

Farmakokinetički podaci dostupni su pojedinačno za abakavir i lamivudin. Abakavir se primarno metabolizira putem jetre, a manje od 2% se izlučuje urinom u nepromijenjenom obliku. Farmakokinetika abakavira u bolesnika s krajnjim stadijem bubrežne bolesti slična je kao u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Ispitivanja s lamivudinom pokazuju da su zbog smanjenog klirensa koncentracije u plazmi povećane (AUC) u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Ne preporučuje se primjena lijeka abakavir/lamivudin u bolesnika s klirensom kreatinina < 50 ml/min jer se ne može provesti potrebna prilagodba doze.

#### *Starije osobe*

Nisu dostupni farmakokinetički podaci u bolesnika starijih od 65 godina.

## Djeca

Abakavir se brzo i dobro apsorbira iz oralnih formulacija kad se primjenjuje djeci. Ispitivanja pedijatrijske farmakokinetike pokazala su da doziranje jedanput na dan daje AUC<sub>24</sub> ekvivalentan doziranju dvaput na dan pri istoj sveukupoj dnevnoj dozi i za formulaciju oralne otopine i za formulaciju tablete.

Apsolutna bioraspoloživost lamivudina (oko 58 do 66%) bila je niža i varijabilnija u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 12 godina. Međutim, ispitivanja pedijatrijske farmakokinetike s formulacijom tablete pokazala su da doziranje jedanput na dan daje AUC<sub>24</sub> ekvivalentan doziranju dvaput na dan za istu sveukupnu dnevnu dozu.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

S izuzetkom negativnog mikronukleusnog testa u štakora *in vivo*, nema dostupnih podataka o učincima kombinacije abakavira i lamivudina u životinja.

#### Mutagenost i kancerogenost

Ni abakavir ni lamivudin nisu bili mutageni u bakterijskim testovima, ali poput mnogih analoga nukleozida, oni inhibiraju replikaciju stanične DNK u testovima na sisavcima *in vitro* npr. na stanicama limfoma miša. Rezultati mikronukleusnog testa u štakora *in vivo* s kombinacijom abakavira i lamivudina bili su negativni.

Lamivudin nije pokazao nikakvu genotoksičnu aktivnost u studijama *in vivo* pri dozama koje uzrokuju koncentracije u plazmi do 40-50 puta više od kliničkih koncentracija. Ispitivanja su pokazala da visoke koncentracije abakavira danih *in vitro* i *in vivo* imaju slabi potencijal za izazivanje kromosomskih oštećenja.

Kancerogeni potencijal kombinacije abakavira i lamivudina nije ispitan. U ispitivanjima kancerogenosti pri dugotrajnoj primjeni oralnih doza u štakora i miševa, lamivudin nije pokazao nikakav kancerogeni potencijal. Ispitivanja kancerogenosti oralno primijenjenog abakavira u miševa i štakora pokazala su porast incidencije malignih i nemalignih tumora. Maligni tumori javljali su se na prepucijskoj žlijezdi u mužjaka i klitoralnoj žlijezdi u ženki obje vrste, te u štakora na štitnoj žlijezdi u mužjaka te u jetri, mokraćnom mjehuru, limfnim čvorovima i potkožnom tkivu u ženki.

Većina tih tumora nastala je pri najvišim dozama abakavira od 330 mg/kg/dan u miševa i 600 mg/kg/dan u štakora. Izuzetak je tumor prepucijske žlijezde koji se javljao pri dozi od 110 mg/kg u miševa. Sistemska izloženost pri kojoj nije bilo nikakvog učinka u miševa i štakora bila je do 3 i 7 puta veća od sistemske izloženosti u ljudi tijekom terapije. Iako klinički značaj ovih rezultata nije poznat, ovi podaci ukazuju da potencijalna klinička dobrobit nadmašuje kancerogeni rizik za ljude.

#### Toksičnost višekratnih doza

U toksikološkim ispitivanjima pokazalo se da abakavir povećava težinu jetre u štakora i majmuna. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat. Nema dokaza iz kliničkih ispitivanja koji bi ukazivali da je abakavir hepatotoksičan. Osim toga, u ljudi nije zabilježena autoindukcija metabolizma abakavira niti indukcija metabolizma drugih lijekova koji se metaboliziraju u jetri.

Nakon dvogodišnje primjene abakavira primijećena je blaga degeneracija miokarda u miševa i štakora. Sistemska izloženost bila je 7 do 24 puta veća od predviđene sistemske izloženosti u ljudi. Klinički značaj ovog nalaza nije određen.

### Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na životinjama pokazalo se da lamivudin i abakavir prolaze placentarnu barijeru.

Lamivudin nije pokazao teratogeni učinak u ispitivanjima na životinjama, ali bilo je znakova koji su ukazivali na porast rane smrtnosti embrija u zečeva pri relativno niskoj sistemskoj izloženosti usporedivoj s onom koja se postiže u ljudi. Sličan učinak nije uočen u štakora čak niti pri izuzetno visokoj sistemskoj izloženosti.

Abakavir je pokazao toksičnost za razvoj embrija i fetusa u štakora, ali ne i u zečeva. Ovi nalazi uključuju smanjenu fetalnu tjelesnu težinu, fetalni edem i porast varijacija/malformacija kostura, rane intrauterine smrtnosti i mrtvorodenčadi. Iz tih podataka o embriofetalnoj toksičnosti ne mogu se izvući zaključci o teratogenom potencijalu abakavira.

Ispitivanja o fertilitnosti u štakora pokazuju da abakavir i lamivudin nisu imali učinaka na fertilitnost mužjaka ni ženki.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična  
krospovidon  
povidon  
izopropilni alkohol  
magnezijev stearat  
željezov oksid žuti (E172)

#### Ovojnica tablete:

hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol  
polisorbat 80  
Sunset yellow aluminium lake (E110)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

Blister: 2 godine

Bočica: 2 godine

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Čuvati tablete u originalnoj bočici i držati je čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

30, 60 i 90 filmom obloženih tableta u PVC/Aclar/AL blister pakiranju.

30, 60 i 90 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/AL blister pakiranju.

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu s označenom, zalijepljenom, indukcijski zatvorenom zaštitnom folijom. Bočice s 30 filmom obloženih tableta sadržavaju aktivni ugljen u vrećici kao sredstvo za sušenje.

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu s označenom, zalijepljenom, indukcijski zatvorenom zaštitnom folijom. Bočice s 30 filmom obloženih tableta sadržavaju aktivni ugljen u vrećici kao sredstvo za sušenje i apsorber kisika u vrećici.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mylan S.A.S.  
117 allée des Parcs  
69800 Saint Priest  
Francuska

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-721934245

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 11. lipnja 2018./-

Datum posljednje obnove odobrenja:

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Listopad, 2018.