

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Abacavir Sandoz, 300 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg abakawiru (*Abacavirum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Żółte, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki o wymiarach 18,50 mm x 7,30 mm, z literą 'H' wytłoczoną na jednej stronie oraz z linią ułatwiającą podział na drugiej stronie, oddzielającą oznakowanie 'A' oraz '26'.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Abacavir Sandoz jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV), patrz punkty 4.4 i 5.1.

Wykazanie korzystnego działania abakawiru opiera się głównie na wynikach badań z zastosowaniem dawkowania dwa razy na dobę u dorosłych pacjentów nieleczonych dotychczas lekami przeciwretrowirusowymi, poddawanych terapii skojarzonej (patrz punkt 5.1).

U każdego pacjenta zakażonego HIV, niezależnie od jego rasy (patrz punkt 4.4), należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia abakawirem badanie obecności alleli HLA-B*5701.) Abakawiru nie należy stosować u pacjentów, o których wiadomo, że są nosicielami alleli HLA-B*5701.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Abacavir Sandoz powinni przepisywać lekarze z doświadczeniem w leczeniu zakażeń HIV. Abacavir Sandoz można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. W celu zapewnienia podania pełnej dawki, tabletki należy połykać bez rozkruszania.

Abakawir jest dostępny także w roztworze doustnym do stosowania u dzieci w wieku powyżej trzech miesięcy i o masie ciała mniejszej niż 14 kg, a także u pacjentów, u których nie można zastosować tabletek.

Jeśli pacjent nie jest w stanie połykać tabletek, można je rozkruszyć i mieszać z niewielką ilością półpłynnego pokarmu lub płynu, a następnie podać całą porcję bezpośrednio po przygotowaniu (patrz punkt 5.2).

Dorośli, młodzież i dzieci o masie ciała co najmniej 25 kg

Zalecaną dawką produktu Abacavir Sandoz jest 600 mg na dobę. Można ją podawać albo jako 300 mg (jedna tabletki) dwa razy na dobę lub 600 mg (dwie tabletki) jeden raz na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg

Zaleca się dawkowanie w zależności od masy ciała.

Dzieci o masie ciała ≥ 20 kg do < 25 kg: zalecana dawka wynosi 450 mg na dobę. Można ją podawać jako 150 mg (pół tabletki) rano i 300 mg (cała tabletki) wieczorem albo 450 mg (półtorej tabletki) raz na dobę.

Dzieci o masie ciała od 14 kg do < 20 kg: zalecana dawka wynosi 300 mg na dobę. Można ją podawać jako 150 mg (pół tabletki) dwa razy na dobę albo 300 mg (jedna tabletki) raz na dobę.

Dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy: doświadczenie kliniczne u dzieci w wieku poniżej trzech miesięcy jest ograniczone i niewystarczające, aby określić specjalne zalecenia dotyczące dawkowania (patrz punkt 5.2).

W przypadku zmiany dawkowania z dwóch razy na dobę na raz na dobę, zalecaną dawkę raz na dobę (jak opisano wyżej) należy przyjąć po około 12 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki stosowanej według schematu dwa razy na dobę, a następnie kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego raz na dobę (jak opisano wyżej) w przybliżeniu co 24 godziny. W razie powrotu do dawkowania dwa razy na dobę, dawkowanie zalecane do stosowania dwa razy na dobę należy rozpocząć po około 24 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki przyjętej według schematu raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek modyfikacja dawki produktu Abacavir Sandoz nie jest konieczna. Jednak nie zaleca się stosowania produktu Abacavir Sandoz u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Abakawir jest metabolizowany głównie przez wątrobę. Nie można określić ostatecznych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (wskaźnik 5-6 w skali Childa-Pougha). Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego nie zaleca się stosowania u nich abakawiru, chyba że oceni się, że jest to konieczne. Jeśli abakawir stosuje się u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, konieczne jest ścisłe kontrolowanie stanu pacjenta, w tym (jeśli to możliwe) kontrolowanie stężenia abakawiru w osoczu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Obecnie brak danych farmakokinetycznych u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na abakawir lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Patrz punkty 4.4 i 4.8.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości (patrz także punkt 4.8)

Stosowanie abakawiru związane jest z ryzykiem reakcji nadwrażliwości (ang. hypersensitivity reactions, HSR) (patrz punkt 4.8), charakteryzujących się gorączką i (lub) wysypką z innymi objawami wskazującymi na zmiany wielonarządowe. Podczas stosowania abakawiru obserwowano

reakcje nadwrażliwości. Niektóre z nich zagrażały życiu, a w rzadkich przypadkach, gdy nie wdrożono odpowiedniego postępowania, zakończyły się zgonem.

Ryzyko reakcji nadwrażliwości na abakawir jest duże u pacjentów z dodatnim wynikiem badania obecności alleli HLA-B*5701. Jednak reakcje takie zgłaszano z mniejszą częstością u pacjentów, którzy są nosicielami tych alleli.

Dlatego należy przestrzegać następujących zaleceń:

- Przed rozpoczęciem leczenia należy zawsze udokumentować status nosicielstwa HLA-B*5701.
- Nigdy nie należy rozpoczynać stosowania produktu Abacavir Sandoz u pacjentów z HLA-B*5701 ani u pacjentów, u których nie występuje HLA-B*5701, ale u których podejrzewano wystąpienie reakcji nadwrażliwości na abakawir podczas wcześniejszego stosowania schematu leczenia zawierającego abakawir (np. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- **Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Abacavir Sandoz**, nawet u pacjentów bez alleli HLA-B*5701, jeśli podejrzewa się wystąpienie reakcji nadwrażliwości. Opóźnienie odstawienia produktu **Abacavir Sandoz** po wystąpieniu nadwrażliwości może spowodować wystąpienie zagrażającej życiu reakcji.
- Po przerwaniu leczenia produktem Abacavir Sandoz z powodu podejrzenia reakcji nadwrażliwości, **pacjent nie może już nigdy przyjmować produktu Abacavir Sandoz ani innych produktów leczniczych zawierających abakawir** (tj. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- Ponowne rozpoczęcie stosowania produktów leczniczych zawierających abakawir po podejrzeniu wystąpienia reakcji nadwrażliwości na abakawir może spowodować szybki nawrót objawów (w ciągu kilku godzin). Nawrót jest zwykle cięższy niż reakcja początkowa i może wystąpić zagrażające życiu zmniejszenie ciśnienia tętniczego i zgon.
- W celu uniknięcia ponownego przyjęcia abakawiru, pacjentów, u których podejrzewano wystąpienie reakcji nadwrażliwości, należy poinstruować, aby usunęli pozostałe tabletki produktu Abacavir Sandoz.

Opis kliniczny reakcji nadwrażliwości na abakawir

Reakcje nadwrażliwości na abakawir zostały dobrze scharakteryzowane podczas badań klinicznych i w okresie obserwacji po wprowadzeniu abakawiru do obrotu. Objawy zwykle występowały w ciągu pierwszych sześciu tygodni (mediana czasu do ich wystąpienia: 11 dni) od rozpoczęcia leczenia abakawirem, **choć reakcje te mogą wystąpić w dowolnym czasie w trakcie leczenia.**

Niemal wszystkie reakcje nadwrażliwości na abakawir obejmują gorączkę i (lub) wysypkę. Inne przedmiotowe i podmiotowe objawy obserwowane w przebiegu reakcji nadwrażliwości na abakawir są opisane szczegółowo w punkcie 4.8 („Opis wybranych działań niepożądanych”), w tym objawy oddechowe i żołądkowo-jelitowe. Istotne jest, że takie objawy **mogą prowadzić do błędnego rozpoznania reakcji nadwrażliwości, jako choroby układu oddechowego (zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła) lub jako zapalenia żołądka i jelit.**

Objawy związane z reakcją nadwrażliwości nasilają się podczas trwania leczenia i mogą zagrażać życiu. Objawy te zwykle ustępują po odstawieniu abakawiru.

W rzadkich przypadkach u pacjentów, którzy przerwali leczenie abakawirem z przyczyn innych niż objawy reakcji nadwrażliwości, występowały również zagrażające życiu reakcje w ciągu kilku godzin po ponownym rozpoczęciu leczenia abakawirem (patrz punkt 4.8 „Opis wybranych działań niepożądanych”). Podawanie abakawiru należy wznowić w warunkach łatwego dostępu pomocy medycznej.

Zaburzenia mitochondrialne po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów

co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Istnieją doniesienia o zaburzeniach czynności mitochondriów u niemowląt bez zakażenia HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Głównymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia), zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększona aktywność lipazy). Zaburzenia te były często przemijające. Zgłaszano występujące z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (nadmierne napięcie mięśni, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy takie zaburzenia neurologiczne mają charakter przemijający, czy trwałe. Należy brać pod uwagę powyższe wyniki u każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne o nieznanym etiologii, zwłaszcza neurologiczne. Powyższe wyniki nie zmieniają obecnych zaleceń dotyczących stosowania terapii przeciwwirusowej u kobiet w ciąży w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV z matki na dziecko.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwwirusowego istnieje możliwość zwiększenia masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być po części związane z kontrolowaniem choroby i ze stylem życia. W przypadku lipidów można niekiedy wykazać wpływ leczenia na ich stężenie, jednak brak przekonujących dowodów na związek między zwiększeniem masy ciała a jakąkolwiek określoną terapią. Kontrolowanie stężenia lipidów i glukozy we krwi określają przyjęte wytyczne dotyczące leczenia zakażeń HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zapalenie trzustki

Stwierdzono przypadki zapalenia trzustki, ale związek z leczeniem abakawirem jest niepewny.

Leczenie trzema nukleozydami

U pacjentów z wysoką wiremią (>100 000 kopii/ml) wybór leczenia skojarzonego trzema lekami: abakawirem, lamiwudyną i zydowudyną wymaga szczególnego rozważenia (patrz punkt 5.1). Odnotowano przypadki znacznej nieskuteczności wirusologicznej i nagłej oporności we wczesnym stadium, gdy abakawir podawano jednocześnie z fumanem dizoproksylu tenofowiru i lamiwudyną w dawkowaniu jeden raz na dobę.

Choroby wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności abakawiru u pacjentów z ciężkimi chorobami wątroby. Nie zaleca się stosowania abakawiru u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym aktywnym zapaleniem wątroby, częściej występują zaburzenia czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwwirusowego. Stan pacjentów należy kontrolować zgodnie z przyjętymi w praktyce standardami. Jeśli są dowody na pogorszenie przebiegu choroby wątroby u tych pacjentów, należy rozważyć przerwanie bądź zakończenie leczenia.

Pacjenci z jednoczesnym przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, poddawanych skojarzonemu leczeniu przeciwwirusowemu, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i potencjalnie zakończonych zgonem reakcji niepożądanych dotyczących wątroby. W razie skojarzonej terapii przeciwwirusowej w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów leczniczych.

Choroby nerek

Produktu Abacavir Sandoz nie należy podawać pacjentom ze schyłkową chorobą nerek (patrz punkt 5.2).

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów z zakażeniem HIV z ciężkim niedoborem odporności w czasie rozpoczynania złożonej

terapii przeciwwirusowej (ang. combination antiretroviral therapy, CART) może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Znaczącymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami i zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Zgłaszano również występowanie chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w sytuacji poprawy czynności układu immunologicznego (reaktywacji immunologicznej); jednak zgłaszany czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i te zdarzenia mogą pojawić się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Martwica kości

Wprawdzie uważa się, że etiologia tego zaburzenia jest wieloczynnikowa (w tym stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, zwiększony wskaźnik masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu CART. Pacjentom należy poradzić, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zakażenia oportunistyczne

U pacjentów otrzymujących abakawir lub inne leki przeciwwirusowe mogą w dalszym ciągu rozwijać się zakażenia oportunistyczne i inne powikłania zakażenia HIV. Dlatego pacjenci ci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją lekarzy doświadczonych w leczeniu chorób związanych z zakażeniem HIV.

Przenoszenie wirusa

Wprawdzie wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwwirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z krajowymi wytycznymi.

Zawał mięśnia sercowego

Badania obserwacyjne wykazały związek między zawałem serca, a stosowaniem abakawiru. Badania te dotyczyły głównie pacjentów wcześniej leczonych lekami przeciwwirusowymi. Dane z badań klinicznych wykazały ograniczoną liczbę zawałów serca i na ich podstawie nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Dostępne dane z obserwacyjnych kohort i z randomizowanych badań wykazują pewną niespójność, więc nie można na ich podstawie potwierdzić ani wykluczyć przyczynowego związku między leczeniem abakawirem a ryzykiem zawału serca. Dotychczas nie określono biologicznego mechanizmu, który mógłby wyjaśniać możliwość zwiększenia ryzyka. Przepisując abakawir należy podjąć działania zmierzające do minimalizacji wszystkich czynników ryzyka, których modyfikacja jest możliwa (tj. palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego i hiperlipidemii).

Abacavir Sandoz zawiera sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę powlekanej, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wyniki badań *in vitro* i znane główne szlaki metabolizmu abakawiru wskazują na małe prawdopodobieństwo interakcji P450 z innymi produktami leczniczymi, w tym z abakawirem. Układ cytochromu P450 nie odgrywa głównej roli w metabolizmie abakawiru i abakawir nie hamuje procesów metabolicznych z udziałem enzymu CYP 3A4. W warunkach *in vitro* wykazano również, że abakawir w klinicznie istotnych stężeniach nie hamuje enzymów CYP3A4, CYP2C9 ani CYP2D6. W badaniach klinicznych nie obserwowano pobudzenia metabolizmu wątrobowego. Dlatego ryzyko interakcji z przeciwwirusowymi inhibitorami proteazy i innymi lekami metabolizowanymi

z udziałem głównych enzymów P450 jest małe. Badania kliniczne wykazały, że nie ma klinicznie istotnych interakcji między abakawirem, zydowudyną i lamiwudyną.

Silne induktory enzymów, takie jak ryfampicyna, fenobarbital i fenytoina, mogą poprzez działanie na UDP-glukuronylotransferazy nieznacznie zmniejszać stężenia abakawiru w osoczu.

Etanol

Alkohol zmienia metabolizm abakawiru, zwiększając wartość AUC abakawiru o około 41%. Obserwacje te uznaje się za nieistotne klinicznie. Abakawir nie wpływa na metabolizm alkoholu.

Metadon

W badaniu farmakokinetycznym metadon podawany jednocześnie z abakawirem w dawce 600 mg dwa razy na dobę zmniejszał wartość C_{max} abakawiru o 35% i o 1 godzinę wydłużał t_{max} bez zmiany wartości AUC. Zmian farmakokinetyki abakawiru nie uznaje się za istotne klinicznie. W tym badaniu abakawir zwiększał o 22% średni ogólnoustrojowy klirens metadonu. Dlatego nie można wykluczyć pobudzenia aktywności enzymów metabolizujących leki. Pacjentów leczonych metadonem i abakawirem należy obserwować, czy nie występują u nich objawy odstawienia, wskazujące na zaniżone dawkowanie; czasami może być więc konieczna zmiana dawkowania metadonu.

Retinoidy

Retinoidy są eliminowane z udziałem dehydrogenazy alkoholowej. Interakcja z abakawirem jest możliwa, ale nie została zbadana.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Zgodnie z ogólną zasadą, podczas podejmowania decyzji o zastosowaniu leków przeciwretrowirusowych w celu leczenia zakażenia HIV u kobiet w ciąży, a w konsekwencji w celu zmniejszenia ryzyka wertykalnego przeniesienia HIV na noworodka, należy brać pod uwagę zarówno dane z badań na zwierzętach, jak i doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na rozwijające się zarodki i płody u szczurów, ale nie u królików (patrz punkt 5.3). Wykazano działanie rakotwórcze abakawiru na modelach zwierzęcych (patrz punkt 5.3). Kliniczne znaczenie tych danych dla ludzi nie jest znane. U ludzi wykazano przenikanie abakawiru i (lub) jego metabolitów przez łożysko.

U kobiet w ciąży (ponad 800 kobiet, u których stosowano abakawir w pierwszym trymestrze ciąży i u ponad 1000, u których stosowano abakawir w drugim i trzecim trymestrze) nie wykazano wpływu abakawiru na występowanie wad rozwojowych u płodu ani toksyczności dla płodu/novorodka. Z tych danych wynika, że ryzyko wad rozwojowych u ludzi jest mało prawdopodobne.

Zaburzenia mitochondrialne

Wykazano *in vitro* i *in vivo*, że analogi nukleozydów i nukleotydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Istnieją doniesienia o zaburzeniach czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Abakawir i jego metabolity przenikają do mleka samic szczurów. Abakawir przenika też do mleka kobiecego. Nie ma dostępnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania abakawiru u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy. Zaleca się, żeby matki zakażone HIV w żadnych okolicznościach nie karmiły piersią w celu uniknięcia przeniesienia HIV.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu abakawiru na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W przypadku wielu reakcji niepożądanych nie jest jasne, czy są one związane z abakawirem, z szeregiem innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu HIV, czy też są wynikiem samego procesu chorobowego. Wiele z wymienionych niżej reakcji niepożądanych występuje często u pacjentów z nadwrażliwością na abakawir (nudności, wymioty, biegunka, gorączka, letarg, wysypka). Dlatego pacjentów z którymkolwiek z tych objawów należy dokładnie zbadać, czy nie występuje u nich reakcja nadwrażliwości (patrz punkt 4.4).

W bardzo rzadkich przypadkach, gdy nie można było wykluczyć reakcji nadwrażliwości na abakawir, stwierdzano rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. W takich wypadkach produkty lecznicze zawierające abakawir należy trwale odstawić.

Wiele objawów niepożądanych nie ograniczało leczenia. Częstość działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: jadłowstręt

Bardzo rzadko: kwasica mleczanowa

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty, biegunka

Rzadko: zapalenie trzustki

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka (bez objawów ogólnych)

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: gorączka, letarg, uczucie zmęczenia

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości na abakawir

Niżej wymieniono przedmiotowe i podmiotowe objawy reakcji nadwrażliwości. Zostały one zidentyfikowane albo w badaniach klinicznych, albo wynikają z nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania po wprowadzeniu abakawiru do obrotu. Objawy odnotowane u **co najmniej 10%** pacjentów z reakcją nadwrażliwości zaznaczono pogrubioną czcionką.

Prawie wszyscy pacjenci, u których rozwijają się reakcje nadwrażliwości, mają gorączkę i (lub) wysypkę (zazwyczaj plamisto-grudkową lub pokrzywkową), jako część zespołu chorobowego, ale występowały reakcje bez wysypki lub gorączki. Inne kluczowe objawy obejmują objawy ze strony przewodu pokarmowego, układu oddechowego lub objawy ogólnoustrojowe, takie jak ospałość i złe samopoczucie.

Skóra

Wysypka (zwykle plamisto-grudkowa lub pokrzywkowa)

<i>Układ pokarmowy</i>	Nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej
<i>Układ oddechowy</i>	Duszność, kaszel, ból gardła, zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych, niewydolność oddechowa
<i>Różne</i>	Gorączka, letarg, złe samopoczucie, obrzęki, limfadenopatia, niedociśnienie tętnicze, zapalenie spojówek, anafilaksja
<i>Zaburzenia neurologiczne i psychiczne</i>	Bóle głowy, parestezje
<i>Zaburzenia hematologiczne</i>	Limfopenia
<i>Wątroba i trzustka</i>	Zwiększone wyniki badań czynności wątroby, zapalenie wątroby, niewydolność wątroby
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe</i>	Bóle mięśni, rzadko rozpad mięśni, ból stawów, zwiększona aktywność kinazy kreatynowej
<i>Zaburzenia urologiczne</i>	Zwiększone stężenie kreatyniny, niewydolność nerek

Objawy związane z reakcjami nadwrażliwości nasilają się w trakcie leczenia i mogą zagrażać życiu, a w rzadkich wypadkach prowadzić do zgonu.

Ponowne podanie abakawiru po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na abakawir powoduje szybki nawrót objawów w ciągu kilku godzin. Taki nawrót reakcji nadwrażliwości ma zazwyczaj cięższy przebieg niż reakcja początkowa i może obejmować zagrażające życiu obniżenie ciśnienia tętniczego oraz zgon. Podobne reakcje obserwowano również niezbyt często po ponownym rozpoczęciu leczenia abakawirem u pacjentów, u których wystąpił tylko jeden z głównych objawów nadwrażliwości (patrz wyżej) przed odstawieniem abakawiru oraz, w bardzo rzadkich przypadkach, u pacjentów, u których ponownie rozpoczęto leczenie i którzy poprzednio nie mieli objawów reakcji nadwrażliwości (tj. pacjentów, których wcześniej uznano za tolerujących abakawir).

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego możliwe jest zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej może dojść do reakcji zapalnych lub mogą wystąpić niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano również występowanie chorób autoimmunologicznych (tj. choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w sytuacji poprawy czynności układu odpornościowego (reaktywacji immunologicznej); jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one pojawić się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Martwica kości

Odnotowano przypadki martwicy kości, głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu. Częstość tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Zmiany wyników badań laboratoryjnych

W kontrolowanych badaniach klinicznych niezbyt często występowały nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, przy czym nie było różnic w częstości ich występowania między grupą leczoną abakawirem a grupami kontrolnymi.

Dzieci i młodzież

Do badania ARROW (COL 105677) włączono 1206 pacjentów zakażonych HIV z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 3 miesięcy do 17 lat. 669 przyjmowało abakawir i lamiwudynę raz lub dwa razy na dobę (patrz punkt 5.1). W porównaniu z dorosłymi, nie zaobserwowano dodatkowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży otrzymujących leki raz lub dwa razy na dobę.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W ramach badań klinicznych pacjenci otrzymywali abakawir w pojedynczych dawkach do 1200 mg i dawkach dobowych do 1800 mg. Nie zgłaszano dodatkowych działań niepożądanych oprócz odnotowanych podczas stosowania zwykłych dawek. Działanie większych dawek nie jest znane. W razie przedawkowania pacjenta należy obserwować, czy nie występują u niego objawy zatrucia (patrz punkt 4.8) i w razie konieczności wdrożyć standardowe leczenie objawowe. Nie wiadomo, czy abakawir może być usuwany z organizmu metodą dializy otrzewnowej lub hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J05AF06.

Mechanizm działania

Abakawir jest nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NRTI). Jest silnym wybiórczym inhibitorem wirusa HIV-1 i HIV-2. Abakawir jest metabolizowany wewnątrzkomórkowo do czynnej cząstki, trifosforanu 5' karbowiru (TP). Badania *in vitro* wykazały, że mechanizm jego działania na HIV polega na hamowaniu enzymu odwrotnej transkryptazy HIV, następstwem czego jest zakończenie łańcucha i przerwanie cyklu replikacji wirusa. Przeciwwirusowe działanie abakawiru w hodowlach komórkowych nie było antagonizowane, gdy lek był stosowany razem z NRTI: dydanozyną, emtrycytabiną, lamiwudyną, stawudyną, tenofowirem lub zydowudyną, nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI) newirapiną lub inhibitorem proteazy (PI) amprenawirem.

Oporność

Oporność in vitro

Oporne na abakawir szczepy HIV-1 zostały wyselekcjonowane *in vitro* i są one związane ze szczególnymi genotypowymi zmianami w regionie kodonu odwrotnej transkryptazy (RT) (kodony M184V, K65R, L74V i Y115F). Oporność wirusa na abakawir rozwija się w warunkach *in vitro*

względnie wolno, wymagając wielokrotnych mutacji dla klinicznie istotnego zwiększenia wartości EC₅₀ w porównaniu z dzikim szczepem wirusa.

Oporność in vivo (pacjenci wcześniej nieleczeni)

W szczepach wyizolowanych od większości pacjentów leczonych bez powodzenia przeciwwirusowo w schemacie zawierającym abakawir, wykazano w podstawowych badaniach klinicznych albo brak zmian związanych z NRTI w porównaniu z wartościami początkowymi (45%), albo tylko wyselekcjonowanie mutacji M184V lub M184I (45%). Całkowita częstość wyselekcjonowania mutacji M184V lub M184I była duża (54%), a mniej częsta była selekcja mutacji L74V (5%), K65R (1%) i Y115F (1%). Wykazano, że dołączenie zydowudyny do schematu leczenia zmniejszało częstość selekcjonowania L74V i K65R podczas stosowania abakawiru (z zydowudyną: 0/40, bez zydowudyny: 15/192, 8%).

Leczenie	Abakawir + Combiwir¹	Abakawir + lamiwudyna + NNRTI	Abakawir + lamiwudyna + PI (lub PI/rytonawir)	Łącznie
Liczba osób	282	1094	909	2285
Liczba niepowodzeń wirusologicznych	43	90	158	291
Liczba genotypów "On-Therapy"	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.} Combiwir jest połączeniem stałych dawek lamiwudyny i zydowudyny.

^{2.} W tym 3 niepowodzenia niewirusologiczne i 4 niepotwierdzone niepowodzenia wirusologiczne.

^{3.} Liczba pacjentów z ≥ 1 mutacją analogów tymidyny (TAM).

TAM mogły być selekcjonowane, gdy analogi tymidyny były kojarzone z abakawirem.

W metaanalizie sześciu badań klinicznych TAM nie były selekcjonowane przez schematy zawierające abakawir bez zydowudyny (0/127), ale były selekcjonowane przez schematy zawierające abakawir i tymidynowe analogi zydowudyny (22/86, 26%).

Oporność in vivo (pacjenci uprzednio leczeni)

Znaczące klinicznie zmniejszenie wrażliwości na abakawir wykazano w szczepach wyizolowanych od leczonych wcześniej pacjentów z niekontrolowanym namnażaniem wirusów opornych na inne inhibitory nukleozydów. W metaanalizie pięciu badań klinicznych, w których abakawir był dodany w celu wzmocnienia leczenia, u 123 spośród 166 pacjentów (74%) występowała mutacja M184V/I, u 50 (30%) mutacja T215Y/F, u 45 (27%) mutacja M41L, u 30 (18%) mutacja K70R, a u 25 (15%) mutacja D67N. Nie występowała mutacja K65R, a mutacje L74V i Y115F występowały niezbyt często ($\leq 3\%$). Modelowanie regresją logarytmiczną prognostycznej wartości genotypu [dostosowanej do wartości początkowej HIV-1 RNA (vRNA) w osoczu, liczby komórek CD4+, liczby i czasu trwania wcześniejszych kuracji przeciwwirusowych] wykazało, że występowanie 3 lub więcej mutacji związanych z opornością na NRTI była związana ze zmniejszoną odpowiedzią w 4. tygodniu ($p=0,015$) lub 4 albo więcej mutacji średnio (mediana) w 24. tygodniu ($p\leq 0,012$). Ponadto wprowadzenie aminokwasu na pozycji 69 lub mutacja Q151M, znajdująca zazwyczaj w powiązaniu z A62V, V751, F77L i Y116F, powoduje znacznego stopnia oporność na abakawir.

Początkowa mutacja odwrotnej transkryptazy	Tydzień 4. (n = 166)		
	n	Mediana zmiany vRNA (log ₁₀ kopii/ml)	Odsetek z <400 kopii/ml vRNA
Brak	15	-0,96	40%
Tylko M184V	75	-0,74	64%
Dowolna pojedyncza mutacja NRTI	82	-0,72	65%
Dowolne 2 mutacje związane z NRTI	22	-0,82	32%
Dowolne 3 mutacje związane z NRTI	19	-0,30	5%
4 lub więcej mutacje związane z NRTI	28	-0,07	11%

Oporność fenotypowa i oporność krzyżowa

Oporność fenotypowa na abakawir wymaga mutacji M184V z co najmniej jedną inną mutacją wyselekcjonowaną przez abakawir lub M184V z mnogimi TAM. Fenotypowa oporność krzyżowa na inne NRTI z mutacją wyłącznie M184V lub M184I jest ograniczona. Zydowudyna, dydanozyna, stawudyna i tenofowir zachowują swoje działanie przeciwtretowirusowe na takie odmiany HIV-1. Występowanie mutacji M184V razem z K65R zwiększa krzyżową oporność na abakawir i tenofowir, dydanozynę i lamiwudynę, a M184V z L74V zwiększa krzyżową oporność na abakawir, dydanozynę i lamiwudynę. Występowanie mutacji M184V razem z Y115F zwiększa krzyżową oporność na abakawir i lamiwudynę. Właściwe stosowanie abakawiru powinno uwzględniać aktualnie zalecane algorytmy oporności.

Krzyżowa oporność na abakawir i leki przeciwwirusowe innych klas (tj. inhibitory proteazy lub nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy) jest mało prawdopodobna.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wykazanie korzyści stosowania abakawiru opiera się głównie na wynikach badań przeprowadzonych u dorosłych pacjentów nieleczonych dotychczas przeciwtretowirusowo, z zastosowaniem dawkowania abakawiru 300 mg dwa razy na dobę, w połączeniu z zydowudyną i lamiwudyną.

Dawkowanie dwa razy na dobę (300 mg)

♦ *Dorośli nieleczeni przeciwtretowirusowo*

U dorosłych pacjentów abakawir w leczeniu skojarzonym z lamiwudyną i zydowudyną powodował, że odsetek pacjentów z nieoznaczalnym mianem wirusa (<400 kopii/ml) z odpowiadającym mu wzrostem poziomu komórek CD₄ wynosił około 70% [analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention to treat, ITT) w 48. tygodniu].

Randomizowane, kontrolowane placebo badanie z podwójnie ślełą próbą u dorosłych pacjentów porównywało połączenie abakawiru, lamiwudyny i zydowudyny z połączeniem indynawiru, lamiwudyny i zydowudyny. Ze względu na duży odsetek pacjentów, którzy przedwcześnie przegrali leczenie (w randomizowanym ramieniu 42% pacjentów przerwało leczenie przed upływem 48. tygodnia) nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących skuteczności porównywanych zestawów leków w 48. tygodniu leczenia. Wprawdzie obserwowano podobne działanie przeciwwirusowe u pacjentów otrzymujących abakawir lub indynawir w odniesieniu do odsetka pacjentów z niewykrywalnym mianem wirusa (≤ 400 kopii/ml, analiza ITT, 47% vs. 49%; w analizie pacjentów, którzy zakończyli leczenie (AT), 86% vs. 94% odpowiednio dla połączenia abakawiru i indynawiru), lepsze wyniki uzyskano stosując skojarzenia lekowe z indynawirem, zwłaszcza w podgrupie pacjentów z wysoką wiremią przed rozpoczęciem leczenia (początkowa wiremia >100 000 kopii/ml, analiza ITT, 46% vs. 55%; analiza AT, 84% vs. 93% odpowiednio dla abakawiru i indynawiru).

W wielośrodkowym, kontrolowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą (CNA30024), 654 pacjentów zakażonych HIV nieleczonych dotychczas przeciwretrowirusowo przydzielono losowo do grupy otrzymującej abakawir 300 mg dwa razy na dobę lub zydowudynę 300 mg dwa razy na dobę, obie grupy w połączeniu z lamiwudyną 150 mg dwa razy na dobę i efawirenzem 600 mg raz na dobę. Czas trwania leczenia z podwójnie ślełą próbą wynosił co najmniej 48 tygodni. W populacji ITT 70% pacjentów w grupie abakawiru (w porównaniu z 69% pacjentów z grupy zydowudyny) uzyskało wirusologiczną odpowiedź w postaci HIV-1 RNA w surowicy ≤ 50 kopii/ml przed 48. tygodniem leczenia (przyjęta wartość dla oceny różnic w leczeniu: 0,8; 95% CI -6,3; 7,9). W analizie pacjentów, którzy zakończyli leczenie (AT) różnice między leczonymi grupami były bardziej znaczące: 88% pacjentów w grupie abakawiru w porównaniu z 95% pacjentów z grupy zydowudyny (przyjęta wartość dla oceny różnic w leczeniu: -6,8; 95% CI -11,8; - 1,7). Jednak obie analizy pozostają zgodne z wnioskiem o nie mniejszej skuteczności abakawiru w obu badanych grupach.

ACT5095 było randomizowanym (1:1:1), kontrolowanym placebo badaniem z podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonym u 1147 wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo, dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV, porównującym 3 schematy leczenia: zydowudyna (ZDV), lamiwudyna (3TC), abakawir (ABC), efawirenz (EFV) vs. ZDV/3TC/EFV vs. ZDV/3TC/ABC. Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 32 tygodnie, trójtterapia trzema nukleozydami ZDV/3TC/ABC była mniej skuteczna od pozostałych dwóch, niezależnie od początkowego miana wirerii ($<$ lub $>$ od 100 000 kopii/ml), przy czym 26% przypadków z grupy ZDV/3TC/ABC, 16% z grupy ZDV/3TC/EFV i 13% z grupy stosującej schemat czterolekowy oceniono, jako niepowodzenie wirusologiczne (RNA HIV > 200 kopii/ml). W 48 tygodniu leczenia odsetek pacjentów z RNA HIV < 50 kopii/ml wynosił w schematach ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV i ZDV/3TC/ABC/EFV, odpowiednio, 63%, 80% i 86%. Komisja ds. monitorowania danych dotyczących bezpieczeństwa wstrzymała na tym etapie badania grupy ZDV/3TC/ABC z powodu dużego odsetka pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym. Pozostałe grupy kontynuowały badanie w formie zaślepionej. Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 144 tygodni, terapię u 25% pacjentów z grupy ZDV/3TC/ABC/EFV i 26% pacjentów z grupy ZDV/3TC/EFV oceniono, jako niepowodzenie wirusologiczne. Nie było znaczącej różnicy w czasie do wystąpienia pierwszego niepowodzenia wirusologicznego ($p=0.73$, log-rank test) między tymi dwiema grupami. W badaniu tym dodanie ABC do ZDV/3TC/EFV nie zwiększało znacząco skuteczności.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Niepowodzenie wirusologiczne (HIV RNA > 200 kopii/ml)	32 tygodnie	26%	16%	13%
	144 tygodni	-	26%	25%
Powodzenie wirusologiczne (48 tygodni HIV RNA < 50 kopii/ml)		63%	80%	86%

♦ *Dorośli leczeni przeciwretrowirusowo*

U dorosłych umiarkowanie intensywnie leczonych przeciwretrowirusowo dodanie abakawiru do skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego powodowało nieznaczną poprawę wyrażoną zmniejszeniem wirerii (mrfisns zmiany 0,44 \log_{10} kopii/ml w 16. tygodniu).

U pacjentów wcześniej intensywnie leczonych NRTI skuteczność abakawiru jest bardzo mała. Stopień korzystnego działania, jako część nowego schematu dawkowania leczenia skojarzonego, zależy od rodzaju i czasu stosowanej wcześniej terapii, która mogła wyselekcjonować szczepy wirusa HIV-1 wykazujące krzyżową oporność na abakawir.

Dawkowanie raz na dobę (600 mg)

♦ *Dorośli nieleczeni przeciwretrowirusowo*

Dawkowanie abakawiru raz na dobę potwierdzono w 48-tygodniowym, wielośrodkowym kontrolowanym badaniu (CNA30021) u 770 dorosłych, nieleczonych przeciwretrowirusowo pacjentów zakażonych HIV. Byli to głównie bezobjawowi pacjenci zakażeni HIV (stopień A według Centrum Zwalczenia i Zapobiegania Chorobom, ang.CDC). Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej abakawir w dawce 600 mg raz na dobę lub 300 mg dwa razy na dobę w połączeniu z efawirenzem i lamiwudyną podawaną raz na dobę. Podobną skuteczność kliniczną (punkt oceny dla różnicy skuteczności -1,7 95% CI -8,4; 4,9) obserwowano w obu schematach leczenia. Z tych wyników można wysnuć wnioski, że w 95% przedziale ufności rzeczywista różnica nie jest większa, niż 8,4% na korzyść dawkowania dwa razy na dobę. Potencjalne różnice są zbyt małe do wyciągnięcia ogólnego wniosku, że abakawir raz na dobę ma nie mniejszą skuteczność niż abakawir dwa razy na dobę.

Stwierdzono także małą ogółem częstość niepowodzeń wirusologicznych (miano wirerii >50 kopii/ml) w grupie leczenia raz i dwa razy na dobę (odpowiednio 10% i 8%). W małej liczbie grupie do analizy genotypowej występowała tendencja w kierunku zwiększonej częstości mutacji związanej z lekami NRTI przy dawkowaniu raz na dobę wobec dawkowania abakawiru dwa razy na dobę. Nie można na tej podstawie określić jednoznacznych wniosków ze względu na małą liczbę danych pochodzących z tego badania. Liczba danych z długofalowych badań abakawiru ze stosowaniem dawki raz na dobę (powyżej 48 tygodni) jest obecnie ograniczona.

♦ *Dorośli leczeni przeciwretrowirusowo*

W badaniu CAL 30001, 182 pacjentów nieskutecznie leczonych uprzednio przeciwretrowirusowo zostało randomizowanych i otrzymywało przez 48 tygodni leczenie produktem złożonym zawierającym abakawir i lamiwudynę (FDC) raz na dobę albo abakawir w dawce 300 mg dwa razy na dobę z lamiwudyną w dawce 300 mg raz na dobę; w obu schematach leczenia w połączeniu z tenofowirem i PI lub NNRT. Wyniki wskazują, że w grupie otrzymującej FDC skuteczność nie była mniejsza niż w grupie otrzymującej abakawir dwa razy na dobę, na podstawie podobnej redukcji RNA HIV mierzonej jako średnie pole pod krzywą minus wartość wyjściowa (odpowiednio AAUCMB; -1,65 log₁₀ kopii/ml versus -1,83 log₁₀ kopii/ml; 95% CI -0,13; 0,38). Odsetek pacjentów z HIV-1 RNA <50 kopii/ml (50% versus 47%) i <400 kopii/ml (54% versus 57%) był także podobny w obu grupach (populacja ITT). Jednak z powodu, że pacjenci włączeni do badania byli uprzednio umiarkowanie intensywnie leczeni przeciwretrowirusowo z różnym wyjściowym poziomem wirerii, wyniki badania należy interpretować z ostrożnością.

W badaniu EES30008, 260 pacjentów z supresją wirusa uzyskaną w wyniku terapii pierwszej linii z zastosowaniem schematu leczenia obejmującego abakawir w dawce 300 mg z lamiwudyną w dawce 150 mg (oba podawane dwa razy na dobę) i PI lub NNRTI przydzielono losowo do grupy kontynuującej to leczenie lub do grupy przestawionej na leczenie abakawir/lamiwudyna (FDC) plus PI lub NNRTI przez 48 tygodni. Wyniki wskazują, że wyniki leczenia w grupie FDC wiązało się z podobną odpowiedzią wirusologiczną (nie mniej skuteczną), jak uzyskana w grupie otrzymującej abakawir z lamiwudyną, w oparciu o odsetek pacjentów z HIV-1 RNA <50 kopii/ml (odpowiednio 90% i 85%, 95% CI -2,7; 13,5).

♦ *Dodatkowe informacje*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność abakawiru w wielu różnych wielolekowych schematach leczenia nie została jeszcze w pełni oceniona (zwłaszcza w połączeniach z nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy).

Abakawir przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) patrz punkt 5.2 i wykazano, że zmniejsza w nim poziom HIV-1 RNA. Jednak nie obserwowano wpływu na stan neuropsychiczny pacjentów z zespołem otępiennym w przebiegu AIDS.

Dzieci i młodzież

Randomizowane porównanie dawkowania abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną raz na dobę i dwa razy na dobę przeprowadzono w trakcie randomizowanego, wielośrodkowego, kontrolowanego badania u pacjentów zakażonych HIV w populacji dzieci i młodzieży. Do badania ARROW (COL 105677) włączono 1206 pacjentów pediatrycznych w wieku od 3 miesięcy do 17 lat, u których zastosowano dawki w przeliczeniu na masę ciała zgodnie z zaleceniami w wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia (leczenie przeciwretrowirusowe zakażeń HIV u niemowląt i dzieci, 2006). Po 36 tygodniach stosowania dwa razy na dobę abakawiru z lamiwudyną, 669 kwalifikujących się pacjentów zostało przydzielonych losowo do grupy kontynuującej leczenie abakawirem w skojarzeniu z lamiwudyną według schematu dwa razy na dobę lub grupy, w której zmieniono dawkowanie na raz na dobę przez co najmniej 96 tygodni. W tym badaniu klinicznym nie uzyskano danych dotyczących dzieci w wieku poniżej jednego roku. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli:

Odpowiedź wirusologiczna na podstawie stężenia HIV-1 RNA w osoczu mniejszego niż 80 kopii/ml w tygodniu 48. i tygodniu 96., po zastosowaniu abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną raz na dobę w porównaniu ze stosowaniem dwa razy na dobę u pacjentów zrandomizowanych w badaniu ARROW (analiza obserwacyjna)

	Dwa razy na dobę N (%)	Raz na dobę N (%)
Tydzień 0 (po ≥ 36 tygodniach leczenia)		
HIV-1 RNA w osoczu <80 kopii/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Różnica ryzyka (raz na dobę-dwa razy na dobę)	-4,8% (95% CI -11,5% do +1,9%), p=0,16	
tydzień 48.		
HIV-1 RNA w osoczu <80 kopii/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Różnica ryzyka (raz na dobę-dwa razy na dobę)	-1,6% (95% CI -8,4% do +5,2%), p=0,65	
tydzień 96.		
HIV-1 RNA w osoczu <80 kopii/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Różnica ryzyka (raz na dobę-dwa razy na dobę)	-2,3% (95% CI -9,3% to +4,7%), p=0,52	

Wykazano nie mniejszą skuteczność leczenia abakawirem w skojarzeniu z lamiwudyną raz na dobę, jak w grupie stosującej abakawir z lamiwudyną dwa razy na dobę, zgodnie z określonym marginesem równoważności -12%, w zakresie osiągnięcia pierwszorzędowego punktu końcowego, <80 kopii/ml w tygodniu 48., jak i w tygodniu 96. (drugorzędowy punkt końcowy) oraz dla pozostałych wyników badanych stężeń progowych (<200 kopii/ml, <400 kopii/ml, <1000 kopii/ml), których wyniki zmieściły się w marginesie równoważności. Analiza podgrup w zakresie różnorodności grup stosujących schemat raz na dobę *versus* dwa razy na dobę wykazała brak istotnego wpływu płci, wieku lub miana wirusa w momencie randomizacji. Wyniki potwierdziły równoważność niezależnie od sposobu analizowania danych.

W oddzielnym badaniu porównującym niezaślepienie leczenie skojarzone nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI) w sposób zaślepiony podawanych z nelfinawirem lub bez nelfinawiru u dzieci, u większego odsetka leczonych abakawirem w skojarzeniu z lamiwudyną (71%) lub abakawirem w skojarzeniu z zydowudyną (60%) obserwowano stężenie HIV-1 RNA ≤ 400 kopii/ml w tygodniu 48. w porównaniu z leczonymi lamiwudyną w skojarzeniu z zydowudyną (47%) [p=0,09, analiza ITT]. Podobnie, u większego odsetka dzieci otrzymujących leczenie skojarzone z abakawirem obserwowano stężenie HIV-1 RNA ≤ 50 kopii/ml w tygodniu 48. (odpowiednio 53%, 42% i 28%, p=0,07).

W badaniu farmakokinetycznym (PENTA 15) u czworga uczestników z kontrolowaną wiremią

w wieku poniżej 12 miesięcy zmieniono schemat dawkowania z abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną podawanego w postaci roztworu doustnego dwa razy na dobę na dawkowanie raz na dobę. U trzech z nich miano wirusa było niewykrywalne, a u jednej stężenie HIV-RNA w osoczu wynosiło 900 kopii/ml w tygodniu 48. U żadnego z nich nie zaobserwowano żadnych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Abakawir jest szybko i dobrze wchłaniany po podaniu doustnym. Całkowita biodostępność podanego doustnie abakawiru u dorosłych wynosi około 83%. Po podaniu doustnym średni czas (t_{max}) do uzyskania maksymalnego stężenia w surowicy (C_{max}) wynosi około 1,5 godziny po podaniu abakawiru w tabletkach i około 1,0 godziny po podaniu w roztworze doustnym.

W zakresie dawek terapeutycznych po podawaniu 300 mg abakawiru dwa razy na dobę średnie wartości (CV) w stanie stacjonarnym C_{max} i C_{min} wynosiły odpowiednio w przybliżeniu 3,00 $\mu\text{g/ml}$ (30%) i 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (99%). Średnia wartość (CV) AUC przy podawaniu leku co 12 godzin wynosi 6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29%), co odpowiada dobowej wartości AUC około 12,0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Wartość C_{max} dla roztworu doustnego jest nieco większa niż dla tabletek. Po podaniu tabletki abakawiru w dawce 600 mg średnie (CV) C_{max} abakawiru wynosiło około 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28%), a średnia wartość (CV) AUC_{∞} wynosiła 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21%).

Pokarm opóźnia wchłanianie i zmniejsza C_{max} , ale nie wpływa na stężenie całkowite w osoczu (AUC). Dlatego abakawir można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Podanie rozkruszonych tabletek z niewielką ilością półpłynnego pokarmu lub płynu nie powinno mieć wpływu na farmaceutyczną jakość leku i nie powinno zmieniać działania klinicznego. Wniosek ten jest oparty na danych fizykochemicznych i farmakokinetycznych przy założeniu, że pacjent rozkrusza tabletkę, a następnie całość połyka.

Dystrybucja

Po podaniu leku dożylnie, pozorna objętość dystrybucji wynosi około 0,8 l/kg, co wskazuje na swobodne przenikanie abakawiru do tkanek.

Badania u pacjentów zakażonych HIV wykazały dobre przenikanie abakawiru do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR), a stosunek AUC w PMR do AUC w osoczu mieścił się w zakresie 30-44%. Obserwowane maksymalne stężenia są 9-krotnie większe niż IC_{50} abakawiru, które wynosi 0,08 $\mu\text{g/ml}$ lub 0,26 μM , gdy abakawir podawano w dawce 600 mg dwa razy na dobę.

W badaniach *in vitro* wykazano, że u ludzi abakawir w stężeniach terapeutycznych wiąże się słabo lub umiarkowanie z białkami osocza (ok. 49%). Wskazuje to na małe prawdopodobieństwo interakcji z innymi lekami w wyniku wypierania z połączeń białkowych.

Metabolizm

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie, a około 2% podanej dawki leku jest wydalane w postaci niezmienionej przez nerki. Metabolizm leku u ludzi odbywa się głównie z udziałem dehydrogenazy alkoholowej i w procesie glukuronidacji, w którym powstaje kwas 5'-karboksylowy i 5'-glukuronid, które stanowią około 66% podanej dawki. Metabolity są wydalane w moczu.

Eliminacja

Średni okres półtrwania abakawiru wynosi około 1,5 godziny. Po wielokrotnym doustnym podaniu abakawiru w dawce 300 mg dwa razy na dobę nie stwierdzono znaczącej kumulacji leku. Eliminacja abakawiru zachodzi drogą metabolizmu wątrobowego, a następnie wydalania metabolitów głównie w moczu. Metabolity i abakawir w postaci niezmienionej wydalane w moczu stanowią około 83% podanej dawki abakawiru, pozostała część jest wydalana z kałem.

Farmakokinetyka wewnątrzkomórkowa

W badaniu z udziałem 20 pacjentów zakażonych HIV, otrzymujących abakawir w dawce 300 mg dwa razy na dobę, z tylko jedną dawką 300 mg przyjętą przed 24-godzinnym okresem pobierania próbek, średnia geometryczna wewnątrzkomórkowego końcowego okresu półtrwania karbowiru-TP w stanie stacjonarnym wyniosła 20,6 godziny w porównaniu ze średnią geometryczną okresu półtrwania abakawiru w osoczu wynoszącą 2,6 godziny. W skrzyżowanym badaniu u 27 pacjentów zakażonych HIV wewnątrzkomórkowa ekspozycja na karbowir-TP było większe podczas podawania abakawiru w dawce 600 mg raz na dobę ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max24,ss} + 99\%$ i $C_{trough} + 18\%$) niż podczas dawkowania 300 mg dwa razy na dobę. Ogólnie, wyniki te uzasadniają stosowanie abakawiru w dawce dobowej 600 mg w leczeniu pacjentów zakażonych HIV. Ponadto skuteczność i bezpieczeństwo abakawiru podawanego raz na dobę wykazano w podstawowym badaniu klinicznym (CNA30021, patrz punkt 5.1 „Doświadczenia kliniczne”).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Abakawir jest metabolizowany głównie przez wątrobę. Farmakokinetykę abakawiru badano u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (wskaźnik 5-6 w skali Childa-Pougha) otrzymujących pojedynczą dawkę 600 mg. Mediana (zakres) wartości AUC wyniosła 24,1 (10,4 do 54,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Wyniki pokazały, że wartość AUC abakawiru zwiększyła się średnio 1,89-krotnie [1,32; 2,70], a okres półtrwania w fazie eliminacji wydłużył się 1,58-krotnie [1,22; 2,04]. Ze względu na znaczne zmiany ekspozycji na abakawir nie jest możliwe określenie jednoznacznych zaleceń dotyczących zmniejszania dawek u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby.

Nie zaleca się stosowania abakawiru u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Abakawir jest głównie metabolizowany przez wątrobę, a około 2% leku jest wydalane w postaci niezmienionej w moczu. Właściwości farmakokinetyczne abakawiru u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek są podobne i z prawidłową czynnością nerek są podobne. Dlatego zmniejszenie dawki abakawiru u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne. Ze względu na ograniczone doświadczenie, należy unikać stosowania abakawiru u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek.

Dzieci i młodzież

Jak wynika z badań klinicznych przeprowadzonych u dzieci, abakawir podawany w roztworze doustnym i tabletkach jest szybko i dobrze wchłaniany. Wykazano, że ekspozycja na abakawir po podaniu takich samych dawek jest jednakowa dla każdej z tych postaci farmaceutycznych. U dzieci otrzymujących abakawir w roztworze doustnym, zgodnie z zalecanym schematem dawkowania, ekspozycja na abakawir znajduje się w zakresie wartości obserwowanych u dorosłych. Ekspozycja po podaniu abakawiru w tabletkach, zgodnie z zalecanym schematem dawkowania, jest większa niż po podaniu roztworu doustnego, gdyż dawki podawane w postaci tabletek doustnych w mg/kg mc. są większe.

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa, aby zalecać stosowanie abakawiru u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy. Ograniczone dostępne dane wskazują, że u noworodków poniżej 30. dnia życia podawanie abakawiru w roztworze doustnym w dawce 2 mg/kg mc. zapewnia podobne lub większe wartości AUC, jak dawka 8 mg/kg mc. w postaci roztworu doustnego podawana starszym dzieciom.

Dane farmakokinetyczne pochodzą z trzech badań farmakokinetycznych (PENTA 13, PENTA 15 i podbadanie ARROW PK), do których włączono dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Podsumowanie wartości AUC (0-24) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) abakawiru znajdującego się w osoczu w stanie stacjonarnym oraz statystyczne porównanie dawkowania doustnego raz i dwa razy na dobę

w przeprowadzonych badaniach.

Badanie	Grupa wiekowa	Abakawir 16 mg/kg mc. raz na dobę; średnia geometryczna (95% CI)	Abakawir 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę; średnia geometryczna (95% CI)	Porównanie dawkowania raz i dwa razy na dobę Współczynnik średnich GLS (90% CI)
Podbadanie ARROW PK część 1	3 do 12 lat (N=36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89, 1,08)
PENTA 13	2 do 12 lat (N=14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	3 do 36 miesięcy (N=18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

W badaniu PENTA 15 średnia geometryczna wartości $AUC_{(0-24)}$ (95% CI) abakawiru u czterech osób w wieku poniżej 12 lat, u których zmieniono schemat dawkowania z dwa razy na dobę na dawkowanie raz na dobę (patrz punkt 5.1) wyniosła 15,9 (8,86; 28,5) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ przy dawkowaniu raz na dobę oraz 12,7 (6,52; 24,6) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ przy podawaniu dwa razy na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie badano właściwości farmakokinetycznych abakawiru u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Abakawir nie wykazywał działania mutagennego w testach bakteryjnych, ale wykazywał aktywność *in vitro* w testach aberracji chromosomowych w limfocytach ludzkich, w testach na komórkach chłoniaka myszy i *in vivo* w testach mikrojądrowych. Jest to zgodne ze znaną aktywnością innych analogów nukleozydów. Wyniki tych badań wskazują, że abakawir w dużych stężeniach zastosowanych w testach ma słabe działanie uszkodzające chromosomy zarówno w testach *in vitro*, jak i *in vivo*.

Badania rakotwórczości abakawiru podawanego doustnie myszom i szczurom wykazały zwiększenie częstości złośliwych i niezłośliwych nowotworów. Nowotwory złośliwe występowały w gruczołach napletka u samców i w gruczołach łechtaczki u samic obu gatunków, a u szczurów w gruczole tarczowym samców oraz w wątrobie, pęcherzu moczowym, węzłach chłonnych i w tkance podskórnej samic.

Większość tych nowotworów występowała po podaniu największych dawek abakawiru, wynoszących 330 mg/kg mc./dobę u myszy i 600 mg/kg mc./dobę u szczurów. Wyjątkiem był nowotwór napletka, który występował po zastosowaniu dawki 110 mg/kg mc. u myszy. Ogólnoustrojowe narażenie na lek u myszy i szczurów, przy którym nie obserwowano żadnego działania, było od 3 do 7 razy większe niż ekspozycja u ludzi podczas leczenia abakawirem. Chociaż ryzyko działań rakotwórczych u ludzi nie jest znane, dane te wskazują, że potencjalne korzyści kliniczne u ludzi przewyższają ryzyko działań rakotwórczych.

W nieklinicznych badaniach toksykologicznych wykazano, że abakawir powoduje zwiększenie masy wątroby u szczurów i małp. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. Nie ma dowodów z badań klinicznych, że abakawir działa hepatotoksycznie. Ponadto nie obserwowano u ludzi, aby abakawir pobudzał swój metabolizm lub metabolizm innych produktów leczniczych metabolizowanych w wątrobie.

Abakawir podawany przez 2 lata myszom i szczurom powodował łagodne zmiany degeneracyjne mięśnia sercowego. Ogólnoustrojowa ekspozycja była od 7 do 24 razy większa niż spodziewana u ludzi. Nie ustalono klinicznego znaczenia tych obserwacji.

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję obserwowano toksyczne działanie na zarodki i płody szczurów, ale nie królików. Odnotowano między innymi zmniejszenie masy płodów, obrzęk płodów i zwiększoną częstość zmian budowy lub wad rozwojowych układu kostnego, wczesne wewnątrzmaciczne zgony i martwe płody. Ze względu na działania toksyczne na zarodki i płody nie można wyciągnąć wniosków co do potencjalnych działań teratogennych abakawiru.

Badania płodności u szczurów nie wykazały, aby abakawir wpływał na płodność samców i samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (PH 102)
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka (OPADRY yellow 85F520373):
Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Makrogol/PEG

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium lub Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowań: 60 i 180 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23319

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.07.2016 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

17.06.2020 r.