

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Abacavir/Lamivudine STADA, 600 mg + 300 mg, tabletki powlekane

### 2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 600 mg abakawiru i 300 mg lamiwudyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Żółcień pomarańczowa (E110), lak 1,86 mg w tabletkce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Pomarańczowe tabletki powlekane w kształcie kapsułek. Wymiary tabletki to 19,4 mm x 10,4 mm.

### 4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Abacavir/Lamivudine STADA jest wskazany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, u dorosłych, młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 25 kg (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Przed rozpoczęciem leczenia abakawirem należy przeprowadzić badanie na obecność alleli HLA-B\*5701 u wszystkich pacjentów zakażonych HIV, niezależnie od pochodzenia rasowego (patrz punkt 4.4). Abakawiru nie należy stosować u pacjentów, w przypadku których wiadomo, że są nosicielami alleli HLA-B\*5701.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna być zlecona przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu zakażeń HIV.

##### Dawkowanie

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

Zalecana dawka produktu Abacavir/Lamivudine STADA to jedna tabletki raz na dobę.

*Dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg:*

Produktu Abacavir/Lamivudine STADA nie należy stosować u dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg, ponieważ tabletki zawierają stałą dawkę, która nie może zostać zmniejszona.

Produkt Abacavir/Lamivudine STADA występuje w postaci tabletek zawierających ustaloną dawkę i nie należy go przepisywać pacjentom wymagającym modyfikacji dawki poszczególnych składników. W przypadku, gdy wskazane będzie przerwanie stosowania lub modyfikacja dawki jednej z substancji czynnych, dostępne są oddzielne produkty abakawiru lub lamiwudyny. W takich przypadkach lekarz powinien zapoznać się z informacjami na temat poszczególnych produktów leczniczych.

*Szczególne grupy pacjentów*

*Pacjenci w podeszłym wieku:*

Nie są obecnie dostępne dane dotyczące farmakokinetyki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Zaleca się stosowanie produktu leczniczego w tej grupie wiekowej ze szczególną ostrożnością ze względu na zmiany związane z wiekiem, takie jak osłabienie czynności nerek oraz zmiana parametrów hematologicznych.

*Zaburzenia czynności nerek:*

Nie zaleca się stosowania produktu Abacavir/Lamivudine STADA u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min, ze względu na brak możliwości dokonania koniecznej modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

*Zaburzenia czynności wątroby:*

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie. Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących pacjentów umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego produkt Abacavir/Lamivudine STADA nie jest zalecany do czasu przeprowadzenia właściwej oceny. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (5-6 punktów w skali Child-Pugh 5-6) zalecana jest ścisła kontrola, obejmująca, jeżeli to możliwe, kontrolę stężenia abakawiru w osoczu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

*Dzieci i młodzież:*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Abacavir/Lamivudine STADA u dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg.

Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

### Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt Abacavir/Lamivudine STADA można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne 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**

Punkt ten zawiera specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania abakawiru i lamiwudyny.

Z produktem Abacavir/Lamivudine STADA nie wiążą się żadne dodatkowe środki ostrożności ani ostrzeżenia.

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

#### **Reakcje nadwrażliwości** (patrz również punkt 4.8)

Stosowanie abakawiru wiąże się z ryzykiem wystąpienia reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.8) charakteryzujących się gorączką i (lub) wysypką oraz innymi objawami wskazującymi na zmiany wielonarządowe. W przypadku abakawiru obserwowano reakcje nadwrażliwości, niektóre z nich były zagrażające życiu, a w rzadkich przypadkach zakończyły się zgonem, kiedy nie wdrożono odpowiedniego leczenia.

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

W związku z powyższym, należy przestrzegać poniższych zaleceń:

- Przed rozpoczęciem leczenia należy zawsze udokumentować status nosicielstwa alleli HLA-B\*5701.
- Nigdy nie należy rozpoczynać stosowania produktu Abacavir/Lamivudine STADA u pacjentów z HLA-B\*5701, ani u pacjentów, u których nie występuje HLA-B\*5701, u których podejrzewano wystąpienie reakcji nadwrażliwości na abakawir podczas wcześniejszego stosowania schematu leczenia zawierającego abakawir.
- **Należy niezwłocznie przerwać stosowanie produktu Abacavir/Lamivudine STADA**, nawet u pacjentów bez alleli HLA-B\*5701, jeśli podejrzewa się wystąpienie reakcji nadwrażliwości. Opóźnienie przerywania leczenia produktem Abacavir/Lamivudine STADA po wystąpieniu nadwrażliwości może prowadzić do wystąpienia reakcji zagrażającej życiu.
- Po przerwaniu leczenia produktem Abacavir/Lamivudine STADA w związku z podejrzeniem wystąpienia reakcji nadwrażliwości, **pacjent nie może już nigdy przyjmować produktu Abacavir/Lamivudine STADA ani innych produktów leczniczych zawierających abakawir.**
- Ponowne rozpoczęcie przyjmowania produktów zawierających abakawir po podejrzeniu wystąpienia reakcji nadwrażliwości na abakawir może prowadzić do szybkiego nawrotu objawów w ciągu kilku godzin. Nawrót jest zazwyczaj cięższy niż objawy początkowe i może prowadzić do zagrażającego życiu niedociśnienia oraz zgonu.
- Aby uniknąć ponownego przyjęcia abakawiru, pacjentów, u których podejrzewano wystąpienie reakcji nadwrażliwości, należy poinstruować, aby wyrzucili pozostałe tabletki produktu Abacavir/Lamivudine STADA.

#### • **Opis kliniczny reakcji nadwrażliwości na abakawir**

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

Prawie wszystkie reakcje nadwrażliwości na abakawir obejmują gorączkę i (lub) wysypkę. Inne objawy przedmiotowe i podmiotowe zaobserwowane w przebiegu reakcji nadwrażliwości na abakawir zostały szczegółowo opisane w punkcie 4.8 (Opis wybranych działań niepożądanych), w tym objawy ze strony układu oddechowego i objawy żołądkowo-jelitowe. Co istotne, objawy te **mogą prowadzić do błędnego rozpoznania reakcji nadwrażliwości jako chorób układu oddechowego (zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła) lub jako zapalenia żołądka i jelit.**

Objawy związane z reakcją nadwrażliwości nasilają się podczas dalszego stosowania leczenia i mogą zagrażać życiu. Objawy te zazwyczaj ustępują po zaprzestaniu stosowania abakawiru.

W rzadkich przypadkach, u pacjentów, którzy przerwali stosowanie abakawiru z przyczyn innych niż objawy reakcji nadwrażliwości, w ciągu kilku godzin po ponownym rozpoczęciu leczenia abakawirem występowały również reakcje zagrażające życiu (patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych). Ponowne rozpoczęcie przyjmowania abakawiru u takich pacjentów musi odbywać się w warunkach, w których pomoc medyczna jest łatwo dostępna.

### Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być po części związane z opanowywaniem choroby i ze stylem życia. W niektórych przypadkach można wykazać, że stężenie lipidów zmienia się w następstwie leczenia, jednak brak przekonujących dowodów na związek pomiędzy zwiększeniem masy ciała i jakąkolwiek określoną terapią. W celu właściwego monitorowania stężeń lipidów i glukozy we krwi, należy postępować zgodnie z przyjętymi wytycznymi odnośnie leczenia zakażeń HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

### Zapalenie trzustki

Zgłaszano przypadki zapalenia trzustki, jednak związek przyczynowy z lamiwudyną i abakawirem jest niepewny.

### Ryzyko niepowodzenia wirusologicznego

- Terapia obejmująca trzy nukleozydy: Podczas stosowania schematu leczenia uwzględniającego przyjmowanie raz na dobę lamiwudyny i abakawiru w skojarzeniu z fumaranem tenofowiru dizoproksylu, zgłaszano wysoki odsetek przypadków niepowodzenia wirusologicznego oraz pojawiania się nagłej oporności na wczesnym etapie terapii.

- Ryzyko niepowodzenia wirusologicznego podczas stosowaniu produktu Abacavir/Lamivudine STADA może być większe niż w przypadku innych opcji terapeutycznych (patrz punkt 5.1).

### Choroba wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Abacavir/Lamivudine STADA u pacjentów z istotnymi chorobami wątroby. Nie zaleca się stosowania produktu Abacavir/Lamivudine STADA u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.2 i 5.2).

U pacjentów z uprzednio istniejącym zaburzeniem czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, podczas skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej częściej występują nieprawidłowości czynności wątroby, dlatego też pacjentów tych należy obserwować zgodnie ze standardowym postępowaniem. Jeśli u tych pacjentów objawy schorzenia wątroby nasiliły się, należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

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

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C podczas skojarzonej terapii przeciwwirusowej występuje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się zgonem działań niepożądanych dotyczących wątroby.

W przypadku jednoczesnego stosowania leczenia przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B lub C należy zapoznać się z odpowiednią informacją dotyczącą tych produktów leczniczych.

Jeśli lamiwudyna jest stosowana jednocześnie w leczeniu zakażenia wirusem HIV oraz wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), dodatkowe informacje związane ze stosowaniem lamiwudyny w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego produktów zawierających lamiwudynę wskazanych do stosowania w leczeniu zakażenia HBV.

Jeśli stosowanie produktu Abacavir/Lamivudine STADA zostanie przerwane u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem wirusem HBV, zaleca się okresowe monitorowanie zarówno czynności wątroby, jak i markerów replikacji wirusa HBV, ponieważ odstawienie lamiwudyny może prowadzić do ostrego nasilenia objawów wirusowego zakażenia wątroby (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla produktów zawierających lamiwudynę wskazanych do stosowania w leczeniu zakażenia HBV).

## Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynności mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów: dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, nadmiar tłuszczów). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększone napięcie mięśni, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne mają charakter przemijający czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanym etiologii. W przypadku wystąpienia u nich objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zaburzenia czynności mitochondriów, należy przeprowadzić dokładne badania w celu określenia tych zaburzeń. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do zmiany obecnych krajowych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u kobiet w ciąży terapii przeciwwirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki na dziecko.

## Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności w czasie rozpoczęcia skojarzonej terapii przeciwwirusowej (CART) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zazwyczaj takie reakcje obserwowano w ciągu pierwszych kilku tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Znaczącymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszelkie objawy stanu zapalnego należy ocenić i zastosować w razie konieczności leczenie. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w sytuacji poprawy czynności układu immunologicznego (reaktywacji immunologicznej), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

### Martwica kości

Wprawdzie uważa się, że etiologia tego zaburzenia jest wieloczynnikowa (w tym obejmuje stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężką immunosupresję, zwiększony wskaźnik masy ciała), to przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV oraz (lub) poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Pacjentom należy zalecić zwrócenie się do lekarza, jeśli wystąpią u nich bóle stawów, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

### Zakażenia oportunistyczne

Należy poinformować pacjentów, że produkt Abacavir/Lamivudine STADA ani żadna inna terapia przeciwtretowirusowa nie powodują wyleczenia z zakażenia wirusem HIV, oraz że mogą w dalszym ciągu rozwijać się zakażenia oportunistyczne i inne powikłania związane z zakażeniem HIV. Dlatego pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną lekarzy doświadczonych w leczeniu chorób związanych z zakażeniem HIV.

### Zawał mięśnia sercowego

Badania obserwacyjne wykazały związek między zawałem mięśnia sercowego a stosowaniem abakawiru. Udział w nich brali głównie pacjenci wcześniej stosujący terapię przeciwtretowirusową. Dane uzyskane z badań klinicznych wykazały ograniczoną liczbę zawałów serca oraz nie wykluczały niewielkiego wzrostu ryzyka. Dostępne dane pochodzące z kohort obserwacyjnych oraz z badań randomizowanych wykazują pewną niespójność, w związku z czym nie można potwierdzić ani wykluczyć związku przyczynowego między leczeniem abakawirem a ryzykiem zawału mięśnia sercowego. Do tej pory nie ustalono biologicznego mechanizmu, który mógłby wyjaśnić możliwość zwiększenia ryzyka. Przepisując produkt Abacavir/Lamivudine STADA należy podjąć działania mające na celu zminimalizowanie wszystkich możliwych do zmodyfikowania czynników ryzyka (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemie).

### Interakcje z innymi lekami:

Produktu Abacavir/Lamivudine STADA nie należy przyjmować z żadnymi innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę ani produktami leczniczymi zawierającymi emtrycytabinę.

Skojarzenie lamiwudyny z kladrybiną nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

### Substancje pomocnicze

Produkt Abacavir/Lamivudine STADA zawiera barwnik azowy – żółcień pomarańczową (E110), który może wywoływać reakcje alergiczne.

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

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Produkt Abacavir/Lamivudine STADA zawiera abakawir i lamiwudynę, w związku z czym wszelkie interakcje określone dla tych substancji indywidualnie odnoszą się do produktu Abacavir/Lamivudine STADA. Badania kliniczne wykazały, że nie zachodzą żadne klinicznie istotne interakcje między abakawirem a lamiwudyną.

Abakawir jest metabolizowany przez enzymy UDP-glukuronylotransferazy (UGT) oraz przez dehydrogenazę alkoholową; jednoczesne podawanie środków pobudzających lub hamujących enzymy

UGT lub ze związkami eliminowanymi za pośrednictwem dehydrogenazy alkoholowej może zmienić narażenie na abakawir. Lamiwudyna jest usuwana przez nerki. Aktywne wydzielanie lamiwudyny do moczu w nerkach odbywa się pod wpływem nośników kationów organicznych (ang. organic cation transporters, OCTs); jednoczesne podawanie lamiwudyny z inhibitorami OCT może zwiększać narażenie na lamiwudynę.

Abakawir i lamiwudyna nie są znacząco metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 (takie jak CYP 3A4, CYP 2C9 lub CYP 2D6), ani też nie hamują ani nie pobudzają tego układu enzymów. Dlatego też istnieje niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji między stosowanymi w leczeniu przeciwretrowirusowym inhibitorami proteazy, lekami nienukleozydowymi i innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie z udziałem enzymów P450.

Produktu Abacavir/Lamivudine STADA nie należy przyjmować jednocześnie z żadnymi innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę (patrz punkt 4.4).

Poniższego wykazu nie należy traktować jako wyczerpującego, niemniej jest on reprezentatywny dla badanych grup leków.

<b>Leki według grupy terapeutycznej</b>	<b>Interakcja Zmiana średnich geometrycznych (%) (Możliwy mechanizm)</b>	<b>Zalecenie dotyczące podawania skojarzonego</b>
<b>LEKI PRZECIWRETROWIRUSOWE</b>		
Didanozyna + Abakawir	Nie badano interakcji.	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
Didanozyna + Lamiwudyna	Nie badano interakcji.	
Zydowudyna + Abakawir	Nie badano interakcji.	
Zydowudyna + Lamiwudyna Pojedyncza dawka zydowudyny 300 mg Pojedyncza dawka lamiwudyny 150 mg	Lamiwudyna: AUC ↔ Zydowudyna: AUC ↔	
Emtrycytabina + Lamiwudyna		Ze względu na podobieństwa produktu Abacavir/Lamivudine STADA nie należy podawać jednocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak emtrycytabina.
<b>LEKI PRZECIWKAZAŻNE</b>		
Trimetoprim + sulfametoksazol (Ko-trimoksazol) + Abakawir	Nie badano interakcji.	Nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu Abacavir/Lamivudine STADA.  Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie z ko-trimoksazolem, należy monitorować stan kliniczny pacjentów. Nie badano stosowania dużych dawek trimetoprimu z sulfametoksazolem w leczeniu zapalenia płuc wywołanego przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) i toksoplazmozy, należy więc ich unikać.
Trimetoprim + sulfametoksazol (Ko-trimoksazol) + Lamiwudyna (160 mg + 800 mg raz na dobę przez 5 dni + 300 mg w dawce pojedynczej)	Lamiwudyna: AUC ↑40%  Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoksazol: AUC ↔  (hamowanie aktywności nośników kationów organicznych)	
<b>LEKI PRZECIWPRAŃKOWE</b>		
Ryfampicyna + Abakawir	Nie badano interakcji.	Brak wystarczających danych, aby

	Możliwy niewielkie zmniejszenie stężenia abakawiru w osoczu po indukcji UGT.	sformułować zalecenia dotyczące modyfikacji dawki.
Ryfampicyna + Lamiwudyna	Nie badano interakcji.	
<b>LEKI PRZECIWDRGAWKOWE</b>		
Fenobarbital + Abakawir	Nie badano interakcji.  Możliwy niewielkie zmniejszenie stężenia abakawiru w osoczu po indukcji UGT.	Brak wystarczających danych, aby sformułować zalecenia dotyczące modyfikacji dawki.
Fenobarbital + Lamiwudyna	Nie badano interakcji.	
Fenytoina + Abakawir	Nie badano interakcji.  Możliwy niewielkie zmniejszenie stężenia abakawiru w osoczu po indukcji UGT.	Brak wystarczających danych, aby sformułować zalecenia dotyczące modyfikacji dawki.  Należy monitorować stężenia fenytoiny.
Fenytoina + Lamiwudyna	Nie badano interakcji.	
<b>LEKI PRZECIWHISTAMINOWE (ANTAGONIŚCI RECEPTORA HISTAMINOWEGO H<sub>2</sub>)</b>		
Ranitydyna + Abakawir	Nie badano interakcji.	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
Ranitydyna + Lamiwudyna	Nie badano interakcji.  Wystąpienie klinicznie istotnych interakcji mało prawdopodobne. Ranitydyna jest eliminowana tylko częściowo przez nerkowy układ nośników kationów organicznych.	
Cymetydyna + Abakawir	Nie badano interakcji.	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
Cymetydyna + Lamiwudyna	Nie badano interakcji.  Wystąpienie klinicznie istotnych interakcji mało prawdopodobne. Cymetydyna jest eliminowana tylko częściowo przez nerkowy układ nośników kationów organicznych.	
<b>LEKI CYTOTOKSYCZNE</b>		
Kladrybina + Lamiwudyna	Nie badano interakcji.  Lamiwudyna <i>in vitro</i> hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację kladrybiny, która w przypadku	Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania lamiwudyny z kladrybiną (patrz punkt 4.4).



	podawania w skojarzeniu może utracić skuteczność w warunkach klinicznych. Niektóre objawy kliniczne potwierdzają również możliwość występowania interakcji między lamiwudyny a kladrybiną.	
<b>OPIOIDY</b>		
Metadon + Abakawir (40 do 90 mg raz na dobę przez 14 dni + 600 mg w dawce pojedynczej, następnie 600 mg dwa razy na dobę przez 14 dni)	Abakawir: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓35%  Metadon: CL/F ↑22%	Nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu Abacavir/Lamivudine STADA.  Mało prawdopodobna konieczność modyfikacja dawki metadonu u większości pacjentów; niekiedy może być konieczne ponowne dobranie dawki metadonu.
Metadon + Lamiwudyna	Nie badano interakcji.	
<b>RETINOIDY</b>		
Retinoidy (np. izotretynoina) + Abakawir	Nie badano interakcji.  Możliwe interakcje wynikające ze wspólnej drogi eliminacji z udziałem dehydrogenazy alkoholowej	Brak wystarczających danych, aby sformułować zalecenia modyfikacji dawki.
Retinoidy (np. izotretynoina) + Lamiwudyna Brak badań dotyczących interakcji	Nie badano interakcji.	
<b>RÓŻNE</b>		
Etanol + Abakawir (0,7 g/kg mc. w dawce pojedynczej + 600 mg w dawce pojedynczej)	Abakawir: AUC ↑41% Etanol: AUC ↔  (hamowanie aktywności dehydrogenazy alkoholowej)	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
Etanol + Lamiwudyna	Nie badano interakcji.	

Skróty: ↑ = zwiększenie; ↓ = zmniejszenie; ↔ = brak znaczącej zmiany; AUC = pole pod krzywą stężenia do czasu; C<sub>max</sub> = stężenie maksymalne; CL/F = pozorny klirens po podaniu doustnym

### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Według ogólnej zasady, decydując się na stosowanie leków przeciwretrowirusowych w leczeniu zakażenia HIV u kobiet w ciąży i tym samym w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa

HIV z matki na dziecko, należy wziąć pod uwagę zarówno dane uzyskane w badaniach na zwierzętach, jak i dane kliniczne uzyskane u kobiet w ciąży.

Badania prowadzone na zwierzętach z zastosowaniem abakawiru wykazały toksyczne działanie na rozwijające się zarodki i płody szczurów, ale nie królików. Badania prowadzone na zwierzętach z zastosowaniem lamiwudyny wykazały zwiększenie częstości wczesnego obumierania zarodków u królików, ale nie u szczurów (patrz punkt 5.3). Substancje czynne produktu Abacavir/Lamivudine STADA mogą hamować replikację DNA komórkowego oraz wykazano, że abakawir ma działanie rakotwórcze w modelach zwierzęcych (patrz punkt 5.3). Nie jest znane kliniczne znaczenie tych wyników. Wykazano, że u ludzi abakawir i lamiwudyna przenikają przez łożyska.

U kobiet w ciąży leczonych abakawirem, w tym u ponad 800, u których stosowano abakawir w pierwszym trymestrze ciąży i u ponad 1000, u których stosowano abakawir w drugim i trzecim trymestrze, nie zaobserwowano wpływu na występowanie wad rozwojowych ani toksyczności dla płodu/novorodka. U kobiet w ciąży leczonych lamiwudyną, w tym u ponad 1000, u których ekspozycja nastąpiła w pierwszym trymestrze i u ponad 1000, u których ekspozycja nastąpiła w drugim i trzecim trymestrze, nie zaobserwowano wpływu na występowanie wad rozwojowych ani toksyczności dla płodu/novorodka. Nie istnieją żadne dane dotyczące stosowania abakawiru/lamiwudyny w czasie ciąży, jednak w oparciu o dostępne dane ryzyko wystąpienia wad rozwojowych u ludzi jest mało prawdopodobne.

W przypadku pacjentek jednocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby, leczonych produktem leczniczym zawierającym lamiwudynę, takim jak produkt Abacavir/Lamivudine STADA, które następnie zajdą w ciążę, należy uwzględnić możliwość nawrotu wirusowego zapalenia wątroby po przerwaniu stosowania lamiwudyny.

#### *Zaburzenia mitochondrialne*

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń 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 również do mleka ludzkiego.

W oparciu o ponad 200 par matka-dziecko leczonych z powodu HIV, stężenia lamiwudyny w surowicy niemowląt karmionych piersią przez matki leczone z powodu HIV są bardzo małe (<4% wartości stężenia w surowicy matki) i stopniowo zmniejszają się do poziomów niewykrywalnych, gdy dzieci karmione piersią osiągają wiek 24 tygodni. Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania abakawiru i lamiwudyny u dzieci w wieku poniżej trzech miesięcy.

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV pod żadnym warunkiem nie karmiły piersią dzieci, aby uniknąć przeniesienia HIV.

#### Płodność

Badania na zwierzętach wykazały, że ani abakawir, ani lamiwudyna nie miały wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Rozważając zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn trzeba mieć jednak na uwadze stan kliniczny pacjenta oraz profil działań niepożądanych abakawiru/lamiwudyny.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane zgłaszane w przypadku abakawiru/lamiwudyny były zgodne ze znanymi profilami bezpieczeństwa abakawiru i lamiwudyny podawanych jako oddzielne produkty lecznicze. W przypadku wielu działań niepożądanych nie jest oczywiste, czy są one związane z substancją czynną, szeregiem innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu HIV, czy też są wynikiem samego procesu chorobowego.

Wiele z działań niepożądanych wymienionych w poniższej tabeli występuje często (nudności, wymioty, biegunka, gorączka, letarg, wysypka) u pacjentów z nadwrażliwością na abakawir. W związku z tym pacjenci, u których wystąpi którykolwiek z podanych objawów, powinni zostać dokładnie zbadani, czy nie występuje u nich reakcja nadwrażliwości (patrz punkt 4.4). Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki rumienia wielopostaciowego, zespołu Stevensa-Johnsona lub martwica toksyczno-rozplywna naskórka, w przypadku gdy nie można było wykluczyć reakcji nadwrażliwości na abakawir. W takich przypadkach należy trwale odstawić przyjmowanie produktów leczniczych zawierających abakawir.

##### Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Działania niepożądane, przypuszczalnie mające (co najmniej możliwy) związek z abakawirem lub lamuwidyną, zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Klasyfikacja układów i narządów	Abakawir	Lamiwudyna
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		<i>Niezbyt często:</i> neutropenia i niedokrwistość (w obu przypadkach sporadycznie ciężkie), trombocytopenia <i>Bardzo rzadko:</i> wybiórcza aplazja układu czerwokrwinkowego
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Często:</i> nadwrażliwość	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<i>Często:</i> jadłowstręt  <i>Bardzo rzadko:</i> kwasica mleczanowa	<i>Bardzo rzadko:</i> kwasica mleczanowa
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Często:</i> ból głowy	<i>Często:</i> ból głowy, bezsenność. <i>Bardzo rzadko:</i> zgłaszano przypadki neuropatii obwodowej (lub parestezje)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		<i>Często:</i> kaszel, objawy ze strony nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Często:</i> nudności, wymioty, biegunka <i>Rzadko:</i> zgłaszano przypadki zapalenia	<i>Często:</i> nudności, wymioty, ból lub kurcze brzucha, biegunka <i>Rzadko:</i> zwiększenie aktywności amylazy

	trzustki, jednak związek przyczynowy ze stosowaniem abakawiru jest niepewny	w surowicy. Zgłaszano przypadki zapalenia trzustki.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		<i>Niezbyt często:</i> przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT), <i>Rzadko:</i> zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Często:</i> wysypka (bez objawów ogólnych) <i>Bardzo rzadko:</i> rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona oraz martwica toksyczno-rozplywna naskórka	<i>Często:</i> wysypka, łysienie <i>Rzadko:</i> obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-kostne i tkanki łącznej		<i>Często:</i> bóle stawów, choroby mięśni <i>Rzadko:</i> rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Często:</i> gorączka, letarg, uczucie zmęczenia	<i>Często:</i> uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, gorączka.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Nadwrażliwość na abakawir

Objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji nadwrażliwości zostały wymienione poniżej. Zostały one zidentyfikowane na podstawie badań klinicznych lub danych z nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania po wprowadzeniu produktu do obrotu. Objawy zgłoszone **u co najmniej 10%** pacjentów z reakcją nadwrażliwości zostały oznaczone pogrubioną czcionką.

Prawie u wszystkich pacjentów, u których rozwijają się reakcje nadwrażliwości, występuje gorączka i (lub) wysypka (zazwyczaj plamisto-grudkowa lub pokrzywkowa) w ramach zespołu chorobowego, jednak występowały reakcje bez wysypki lub gorączki. Inne kluczowe objawy obejmują objawy ze strony żołądka i jelit, układu oddechowego lub objawy ogólnoustrojowe takie jak letarg i złe samopoczucie.

<i>Skóra</i>	<b>Wysypka</b> (zazwyczaj plamisto-grudkowa lub pokrzywkowa)
<i>Układ pokarmowy</i>	<b>Nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha</b> , owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej
<i>Układ oddechowy</i>	<b>Duszność, kaszel</b> , ból gardła, zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych, niewydolność oddechowa
<i>Różne</i>	<b>Gorączka, letarg, złe samopoczucie</b> , obrzęk, powiększenie węzłów chłonnych, niedociśnienie, zapalenie spojówek, reakcje anafilaktyczne
<i>Zaburzenia neurologiczne i psychiczne</i>	<b>Bóle głowy</b> , parestezje
<i>Zaburzenia hematologiczne</i>	Limfopenia
<i>Wątroba i trzustka</i>	<b>Zwiększone wyniki badań czynności wątroby</b> , zapalenie wątroby, niewydolność wątroby

*Zaburzenia mięśniowo  
-szkieletowe*

**Bóle mięśni**, w rzadkich przypadkach rozpad mięśni, bóle stawów, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej

*Zaburzenia urologiczne*

Zwiększone stężenie kreatyniny, niewydolność nerek

Objawy związane z reakcją nadwrażliwości nasilają się w przypadku kontynuowania leczenia i mogą zagrażać życiu, a w rzadkich przypadkach prowadziły do zgonu.

Ponowne podanie abakawiru po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na abakawir powoduje szybki nawrót objawów w ciągu kilku godzin. Taki nawrót reakcji nadwrażliwości jest zazwyczaj cięższy niż reakcja początkowa i może obejmować zagrażające życiu obniżenie ciśnienia tętniczego oraz zgon. Podobne reakcje występowały również w rzadkich przypadkach po ponownym rozpoczęciu przyjmowania abakawiru przez pacjentów, u których wystąpił tylko jeden z głównych objawów nadwrażliwości (patrz powyżej) przed przerwaniem przyjmowania abakawiru; oraz w bardzo rzadkich przypadkach występowały również u pacjentów, którzy ponownie rozpoczęli leczenie i którzy poprzednio nie mieli objawów reakcji nadwrażliwości (tj. pacjenci, których wcześniej uznano za tolerujących abakawir).

*Parametry metaboliczne*

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego mogą zwiększyć się masa 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 CART wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

*Martwica kości*

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu stosowaniu CART. Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

*Dzieci i młodzież*

Dane dotyczące bezpieczeństwa podawania leku raz na dobę u dzieci i młodzieży pochodzą z badania ARROW (COL105677), w którym 669 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (w wieku od 12 miesięcy do  $\leq 17$  lat), zakażonych HIV-1 otrzymywało abakawir i lamiwudynę jeden lub dwa razy na dobę (patrz punkt 5.1). W ramach tej populacji 104 pacjentów zakażonych HIV-1 z grupy dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 25 kg otrzymywało abakawir i lamiwudynę w postaci złożonego produktu leczniczego raz na dobę. Nie określono żadnych dodatkowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży otrzymujących produkt raz lub dwa razy na dobę w porównaniu z dorosłymi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych produktu leczniczego jest istotne. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do 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

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### 4.9 Przedawkowanie

Nie zaobserwowano żadnych swoistych objawów przedmiotowych i podmiotowych po ciężkim przedawkowaniu abakawiru lub lamiwudyny, oprócz wymienionych jako działania niepożądane.

W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta w celu wykrycia objawów zatrucia (patrz punkt 4.8), a w razie konieczności zastosować standardowe leczenie objawowe. Lamiwudynę można usunąć za pomocą dializy, dlatego w leczeniu przedawkowania można stosować ciągłą hemodializę, chociaż nie zostało to zbadane. Nie wiadomo, czy abakawir może zostać usunięty z organizmu za pomocą dializy otrzewnowej lub hemodializy.

### 5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażeń HIV, leki skojarzone.

Kod ATC : J05AR02.

*Mechanizm działania:* Abakawir i lamiwudyna są nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI) i silnymi selektywnymi inhibitorami replikacji HIV-1 i HIV-2 (LAV2 i EHO). Zarówno abakawir, jak i lamiwudyna są kolejno metabolizowane przez wewnątrzkomórkowe kinazy do odpowiednich 5'-trójfosforanów (TP), które są aktywnymi cząsteczkami. Trójfosforan lamiwudyny i trójfosforan karbowiru (aktywna trójfosforanowa postać abakawiru) są substratami i zarazem kompetycyjnymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (RT) wirusa HIV. Niemniej jednak głównym mechanizmem ich działania przeciwwirusowego jest włączanie się w postaci monofosforanów do łańcucha DNA wirusa, prowadzące do zakończenia łańcucha. Trójfosforany abakawiru i lamiwudyny wykazują znacząco mniejsze powinowactwo do polimeraz DNA komórek gospodarza.

W badaniach *in vitro* nie zaobserwowano antagonistycznych oddziaływań między lamiwudyną a innymi lekami przeciwretrowirusowymi (objęte badaniami: dydanozyna, newirapina i zydowudyna). Przeciwwirusowe działanie abakawiru w hodowlach komórkowych nie było antagonizowane, gdy lek był stosowany w skojarzeniu z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI): dydanozyną, emtrycytabiną, stawudyną, tenofowirem lub zydowudyną, nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI) newirapiną lub inhibitorem proteazy (PI) amprenawirem.

#### Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Wykazano, że zarówno abakawir, jak i lamiwudyna hamują replikację laboratoryjnych i wyodrębnionych klinicznie szczepów HIV w wielu rodzajach komórek, w tym w liniach przekształconych limfocytów T, w liniach pochodnych monocytów (makrofagów), a także pierwotnych hodowlach aktywowanych limfocytów krwi obwodowej (ang. peripheral blood lymphocytes, PBLs) i monocytów (makrofagów). Stężenie leku konieczne do zmniejszenia replikacji wirusowej o 50% ( $EC_{50}$ ) lub stężenie hamujące 50% ( $IC_{50}$ ) zmieniały się w zależności od wirusa i rodzaju komórki żywiciela.

Średnia wartość  $EC_{50}$  abakawiru w stosunku do laboratoryjnych szczepów HIV-1IIIB i HIV-1HXB2 wynosiła od 1,4 do 5,8  $\mu M$ . Mediany lub średnie wartości  $EC_{50}$  lamiwudyny w stosunku do szczepów

laboratoryjnych HIV-1 wynosiły od 0,007 do 2,3  $\mu\text{M}$ . Średnia wartość  $\text{EC}_{50}$  w stosunku do laboratoryjnych szczepów HIV-2 (LAV2 i EHO) w przypadku abakawiru wynosiła od 1,57 do 7,5  $\mu\text{M}$ , a w przypadku lamiwudyny od 0,16 do 0,51  $\mu\text{M}$ .

Wartości  $\text{EC}_{50}$  abakawiru w stosunku do podtypów (A-G) grupy M wirusa HIV-1 wynosiły od 0,002 do 1,179  $\mu\text{M}$ , w stosunku do grupy O – od 0,022 do 1,21  $\mu\text{M}$ , a w stosunku do izolatów HIV-2 – od 0,024 do 0,49  $\mu\text{M}$ . Wartości  $\text{EC}_{50}$  lamiwudyny w stosunku do podtypów (A-G) wirusa HIV-1 wynosiły od 0,001 do 0,170  $\mu\text{M}$ , w stosunku do grupy O od 0,030 do 0,160  $\mu\text{M}$ , a w stosunku do izolatów HIV-2 od 0,002 do 0,120  $\mu\text{M}$  w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej.

Próbki HIV-1 pobrane przed leczeniem od wcześniej nieleczonych pacjentów, bez substytucji aminokwasowych związanych z *opornością*, zostały poddane ocenie z zastosowaniem testu wielocyklowego Virco Antivirogram™ (n=92 z COL40263) lub testu jednocyklowego Monogram Biosciences PhenoSense™ (n=138 z ESS30009). Uzyskano z nich mediany wartości  $\text{EC}_{50}$  abakawiru odpowiednio 0,912  $\mu\text{M}$  (zakres: 0,493 do 5,017  $\mu\text{M}$ ) oraz 1,26  $\mu\text{M}$  (zakres 0,72 do 1,91  $\mu\text{M}$ ) oraz mediany wartości  $\text{EC}_{50}$  lamiwudyny odpowiednio 0,429  $\mu\text{M}$  (zakres: 0,200 do 2,007  $\mu\text{M}$ ) i 2,38  $\mu\text{M}$  (1,37 do 3,68  $\mu\text{M}$ ).

Fenotypowe analizy wrażliwości szczepów wyodrębnionych klinicznie od pacjentów wcześniej nieleczonych przeciwretrowirusowo z podtypami innymi niż B grupy M wirusa HIV-1 przeprowadzone w trzech badaniach wykazały, że wszystkie wirusy były w pełni wrażliwe zarówno na abakawir, jak i na lamiwudynę; jedno badanie objęło 104 wyodrębnione szczepy, które zawierały podtypy A i A1 (n=26), C (n=1), D (n=66), oraz krążące formy rekombinowane (ang. circulating recombinant forms, CRF) AD (n=9), CD (n=1), oraz złożone rekombinanty międzypodtypowe (ang. complex inter-subtype recombinant)\_cpx (n=1), drugie objęło 18 wyodrębnionych szczepów zawierających podtyp G (n=14) i CRF AG (n=4) z Nigerii, a trzecie badanie sześć wyodrębnionych szczepów (n=4 CRF AG, n=1 A i n=1 nieokreślony) z Abidżanu (Wybrzeże Kości Słoniowej).

Szczepy HIV-1 (CRF01\_AE, n=12; CRF02\_AG n=12 i Podtyp C lub CRF AC, n=13) pochodzące od 37 nieleczonych pacjentów z Afryki i z Azji były wrażliwe na abakawir (krotność zmiany  $\text{IC}_{50} < 2,5$ ) i na lamiwudynę (krotność zmiany  $\text{IC}_{50} < 3,0$ ), z wyjątkiem dwóch izolatów CRF02\_AG zrotnością zmiany 2,9 i 3,4 dla abakawiru. Badane na działanie lamiwudyny izolaty grupy O, uzyskane od pacjentów wcześniej nieleczonych przeciwretrowirusowo, były wysoce wrażliwe.

W kulturach komórkowych wykazano działanie przeciwwirusowe abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną przeciw wyodrębnionym szczepom podtypu nie-B i szczepom HIV-2 z równoważnym działaniem przeciwwirusowym jak w przypadku szczepów podtypu B.

## Oporność

### *Oporność in vivo*

Oporne na abakawir szczepy HIV-1 zostały wyodrębnione *in vitro* w dzikim szczepie HIV-1 (HXB2) i są powiązane ze swoistymi zmianami genotypowymi w regionie kodującym odwrotnej transkryptazy (RT) (kodony M184V, K65R, L74V i Y115). Selekcjonowanie dla mutacji M184V występowało jako pierwsze i skutkowało dwukrotnym zwiększeniem  $\text{IC}_{50}$ . Dalsze pasażowanie w warunkach zwiększającego się stężenia leku powodowało selekcjonowanie podwójnych mutantów RT 65R/184V i 74V/184V lub potrójnego mutantu RT 4V/115Y/184V. Dwie mutacje powodowały 7-8-krotną zmianę wrażliwości na abakawir, a złożenie trzech mutacji było potrzebne do wywołania ponad 8-krotnej zmiany wrażliwości. Pasażowanie z opornym na zydowudynę wyodrębnionym klinicznie szczepem RTMC również selekcjonowało mutację 184V.

Oporność HIV-1 na lamiwudynę jest związana ze zmianą M184I lub, częściej, M184V w łańcuchu aminokwasów w pobliżu aktywnego miejsca odwrotnej transkryptazy wirusowej. Pasażowanie HIV-1

(HXB2) z jednoczesnym zwiększaniem stężenia 3TC wywołuje powstawanie wirusów wysoce (>100 do >500-krotnie) opornych na lamiwudynę i dochodzi do szybkiego selekcjonowania mutacji RT M184I lub V. Wartość IC<sub>50</sub> dla dzikiego wirusa HXB2 wynosi 0,24 do 0,6 µM, podczas gdy IC<sub>50</sub> dla HXB2 zawierającego M184V wynosi >100 do 500 µM.

#### Leczenie przeciwwirusowe w zależności od oporności genotypowej lub fenotypowej

##### *Oporność in vivo (pacjenci wcześniej nieleczeni)*

Warianty M184V lub M184I powstają u pacjentów zakażonych HIV-1, u których stosowane jest leczenie przeciwwirusowe zawierające lamiwudynę.

W szczepach wyizolowanych od większości pacjentów leczonych przeciwwirusowo bez powodzenia z zastosowaniem schematu zawierającego abakawir, w podstawowych badaniach klinicznych wykazano brak zmian związanych z NRTI względem wartości początkowych (45%) albo wyselekcjonowanie tylko mutacji M184V lub M184I (45%). Całkowita częstość wyselekcjonowania mutacji M184V lub M184I była wysoka (54%), natomiast selekcja mutacji L74V (5%), K65R (1%) i Y115F (1%) była mniej częsta (patrz poniższa tabela). Wykazano, że dołączenie zydowudyny do schematu leczenia zmniejszyło częstość selekcjonowania L74V i K65R podczas stosowania abakawiru (z zydowudyną: 0/40, bez zydowudyny: 15/192, 8%).

Leczenie	Abakawir + Combivir <sup>1</sup>	Abakawir + lamiwudyna + NNRTI	Abakawir + lamiwudyna + PI (lub PI/rytonawir)	Razem
<b>Liczba pacjentów</b>	282	1094	909	2285
<b>Liczba niepowodzeń wirusologicznych</b>	43	90	158	306
<b>Liczba genotypów "On-Therapy"</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>TAM<sup>3</sup></b>	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir jest połączeniem stałych dawek lamiwudyny i zydowudyny.
2. Obejmuje trzy niepowodzenia nie-wirusologiczne i cztery niepotwierdzone niepowodzenia wirusologiczne.
3. Liczba pacjentów z  $\geq 1$  mutacją analogów tymidyny (TAM).

TAM mogą być selekcjonowane podczas kojarzenia analogów tymidyny 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 zydowudynę będącą analogiem tymidyny (22/86, 26%).

##### *Oporność in vivo (pacjenci wcześniej leczeni)*

Warianty M184V lub M184I występują u pacjentów zakażonych HIV-1, u których stosowane są schematy przeciwwirusowe zawierające lamiwudynę, i przyczyniają się do powstania wysokiego poziomu oporności na lamiwudynę. Dane z badań *in vitro* sugerują, że kontynuacja stosowania lamiwudyny w schematach leczenia przeciwretrowirusowego pomimo wystąpienia mutacji M184V może zapewnić szczątkową aktywność przeciwretrowirusową (prawdopodobnie z powodu osłabionej żywotności wirusa). Kliniczne znaczenie tych informacji nie zostało określone. Bardzo ograniczona liczba danych klinicznych uniemożliwia wyciągnięcie wiarygodnych wniosków w tej kwestii.



Niemniej jednak preferuje się rozpoczęcie stosowania aktywnych NRTI niż utrzymywanie leczenia lamiwudyną. Dlatego też utrzymywanie leczenia lamiwudyną pomimo wystąpienia mutacji M184V powinno być wzięte pod uwagę tylko w przypadku braku dostępnych innych aktywnych NRTI.

Klinicznie istotne zmniejszenie wrażliwości na abakawir wykazano w szczepach wyizolowanych od wcześniej leczonych pacjentów z niekontrolowanym namnażaniem wirusów opornych na inne inhibitory nukleozydów. W metaanalizie pięciu badań klinicznych, w których abakawir (ABC) był dodany w celu zintensyfikowania leczenia, u 123 spośród 166 pacjentów (74%) występowała mutacja M184V/I, u 50 (30%) - T215Y/F, u 45 (27%) - M41L, u 30 (18%) - K70R, a u 25 (15%) - D67N. Mutacja K65R nie wystąpiła wcale, a mutacje L74V i Y115F były niezbyt częste ( $\leq 3\%$ ). Ustalanie na podstawie modelu regresji logistycznej prognostycznej wartości genotypu (dostosowanej do wartości początkowej HIV-1 RNA (vRNA) w osoczu, liczby komórek CD4+, liczby i czasu trwania wcześniejszych terapii przeciwretrowirusowych) wykazało, że występowanie 3 lub więcej mutacji związanych z opornością na NRTI miało związek ze zmniejszoną odpowiedzią w tygodniu 4 ( $p=0,015$ ) bądź 4 lub więcej mutacji średnio w tygodniu 24 ( $p\leq 0,012$ ). Dodatkowo wprowadzenie aminokwasu na pozycji 69 lub mutacja Q151M, zazwyczaj występująca w powiązaniu z mutacjami A62V, V751, F77L i F116Y, wywołują wysoki poziom oporność na abakawir.

Początkowa mutacja odwrotnej transkryptazy	Tydzień 4 (n = 166)		
	n	Średnia zmiana vRNA (log <sub>10</sub> c/ml)	Odsetek z <400 kopii/ml vRNA
<b>Brak</b>	15	-0,96	40%
<b>Tylko M184V</b>	75	-0,74	64%
<b>Dowolna pojedyncza mutacja NRTI</b>	82	-0,72	65%
<b>Dowolne dwie mutacje związane z NRTI</b>	22	-0,82	32%
<b>Dowolne trzy mutacje związane z NRTI</b>	19	-0,30	5%
<b>Cztery lub więcej mutacje związane z NRTI</b>	28	-0,07	11%

#### *Oporność fenotypowa i oporność krzyżowa*

Do wystąpienia oporności fenotypowej na abakawir konieczna jest mutacja M184V z przynajmniej jedną inną mutacją wyselekcjonowaną przez abakawir lub M184V z wieloma TAM. Fenotypowa oporność krzyżowa na inne NRTI tylko z mutacją M184V lub M184I jest ograniczona. Zydowudyna, didanozyna, stawudyna i tenofovir zachowują swoje działanie przeciwretrowirusowe na takie odmiany HIV-1. Występowanie mutacji M184V razem z K65R zwiększa krzyżową oporność na abakawir, tenofovir, didanozynę i lamiwudynę, a M184V razem z L74V zwiększa krzyżową oporność na abakawir, didanozynę i lamiwudynę. Występowanie mutacji M184V razem z Y115F zwiększa krzyżową oporność na abakawir i lamiwudynę. Łatwo dostępne algorytmy interpretacji genotypowej oporności na leki oraz dostępne na rynku testy wrażliwości określiły kliniczne punkty odcięcia dla zmniejszonego działania abakawiru i lamiwudyny jako odrębnych leków, dzięki którym można przewidzieć wrażliwość, częściową wrażliwość lub oporność na podstawie bezpośredniego oznaczenia wrażliwości bądź obliczając fenotyp oporności HIV-1 na podstawie genotypu wirusa. Te aktualnie zalecane algorytmy oporności mogą być wyznacznikiem właściwego stosowania abakawiru i lamiwudyny.

Krzyżowa oporność na abakawir lub lamiwudynę i leki przeciwwirusowe innych klas, takie jak inhibitory proteazy (PI) lub nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI), jest mało prawdopodobna.

#### Doświadczenie kliniczne

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania skojarzenia abakawiru i lamiwudyny raz na dobę opiera się głównie na czterech badaniach przeprowadzonych u pacjentów wcześniej nieleczonych – CNA30021, EPZ104057 (badanie HEAT), ACTG5202 i CNA109586 (badanie ASSERT), oraz na dwóch badaniach przeprowadzonych u pacjentów wcześniej leczonych – CAL30001 i ESS30008.

#### Pacjenci wcześniej nieleczeni przeciwretrowirusowo

Skojarzenie lamiwudyny i abakawiru podawane raz na dobę zostało ocenione w 48-tygodniowym, wielośrodkowym, kontrolowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (CNA30021) u 770 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV. Zakażenie wirusem HIV pierwotnie przebiegało u nich bezobjawowo (grupa A wg CDC). Zostali oni zrandomizowani do grupy otrzymującej abakawir (ABC) 600 mg raz na dobę lub 300 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z lamiwudyną 300 mg raz na dobę i efawirenzem 600 mg raz na dobę. Wyniki dla poszczególnych podgrup podsumowano w tabeli poniżej:

**Wynik skuteczności w tygodniu 48 w badaniu CNA30021 względem wartości początkowych w grupach HIV-1 RNA i CD4 [analiza czasu do utraty odpowiedzi wirusologicznej (ang. Time to loss of virological response, TLOVR) dla populacji ITT narażonej na lek (ITTe) u pacjentów wcześniej nieleczonych ART]**

	<b>ABC raz na dobę +3TC+EFV (n=384)</b>	<b>ABC 2 razy na dobę + 3TC + EFV (n=386)</b>
<b>Populacja ITT-E Analiza TLOVR</b>	Odsetek z HIV-1 RNA <50 kopii/ml	
<b>Wszyscy pacjenci</b>	253/384 (66%)	261/386 (68%)
<b>Grupa początkowego RNA &lt;100 000 kopii/ml</b>	141/217 (65%)	145/217 (67%)
<b>Grupa początkowego RNA &gt;=100 000 kopii/ml</b>	112/167 (67%)	116/169 (69%)
<b>Grupa początkowego CD4&lt;50</b>	3/ 6 (50%)	4/6 (67%)
<b>Grupa początkowego CD4 50-100</b>	21/40 (53%)	23/37 (62%)
<b>Grupa początkowego CD4 101-200</b>	57/ 85 (67%)	43/67 (64%)
<b>Grupa początkowego CD4 201-350</b>	101/143 (71%)	114/170 (67%)
<b>Grupa początkowego CD4&gt;350</b>	71/109 (65%)	76/105 (72%)
<b>zmniejszenie HIV-1 RNA o &gt;1 log lub do &lt;50 kopii/ml Wszyscy pacjenci</b>	372/384 (97%)	373/386 (97%)

Podobna skuteczność kliniczna (estymacja punktowa dla różnicy leczenia: - 1,7; 95% CI -8,4; 4,9) została zaobserwowana dla obydwu schematów leczenia. Wyniki pozwalają wyciągnąć wnioski, iż w 95% przedziale ufności rzeczywista różnica jest nie większa niż 8,4% na korzyść schematu z zastosowaniem dawkowania dwa razy na dobę. Potencjalne różnice są wystarczająco małe, aby wyciągnąć ogólny wniosek o braku mniejszej skuteczności abakawiru podawanego raz na dobę względem abakawiru podawanego dwa razy na dobę.

Odnotowano również ogólnie małą częstość występowania niepowodzeń wirusologicznych (miano wirusa > 50 kopii/ml) zarówno w grupie otrzymującej lek raz, jak i dwa razy na dobę (odpowiednio 10% i 8%). W małej liczbie próbek przeznaczonych do analizy genotypowej zauważono tendencję w kierunku zwiększonej częstości występowania mutacji związanych z lekami NRTI w przypadku podawania leku raz na dobę względem schematu podawania abakawiru dwa razy na dobę. Na tej podstawie nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków ze względu na ograniczoną liczbę danych w tym badaniu.

Dane z niektórych badań porównawczych z zastosowaniem abakawiru z lamiwudyną, tj. *HEAT*, *ACTG5202* i *ASSERT*, są sprzeczne:

Badanie EPZ104057 (badanie HEAT) to wielośrodkowe, trwające 96 tygodni, randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie z użyciem placebo, którego głównym celem była ocena względnej skuteczności abakawiru z lamiwudyną (ABC/3TC; 600 mg/300 mg) i tenofowiru z emtrycytabiną (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), z których każdy był podawany raz na dobę w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem (LPV/r, 800 mg/200 mg) u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów zakażonych HIV. Zasadnicza analiza skuteczności została przeprowadzona w tygodniu 48, z kontynuacją badania do tygodnia 96, i wykazała co najmniej równoważność terapii. Wyniki zostały podsumowane poniżej:

**Odpowiedź wirusologiczna na podstawie HIV-1 RNA w osoczu <50 kopii/ml**  
**Analiza populacji ITT narażonej na lek, typu M=F (utrata uczestnika z obserwacji jest**  
**równoznaczna z niepowodzeniem leczenia), uwzględniająca zmianę leczenia**

Odpowiedź wirusologiczna	ABC/3TC +LPV/r (N = 343)		TDF/FTC + LPV/r (N = 345)	
	Tydzień 48	Tydzień 96	Tydzień 48	Tydzień 96
<b>Odpowiedź całkowita (podzielona wg początkowego HIV-1 RNA)</b>	231/343 (68%)	205/343 (60%)	232/345 (67%)	200/345 (58%)
<b>Odpowiedź w grupie z początkowym HIV-1 RNA &lt;100 000 kopii/ml</b>	134/188 (71%)	118/188 (63%)	141/205 (69%)	119/205 (58%)
<b>Odpowiedź w grupie z początkowym HIV-1 RNA ≥100 000 kopii/ml</b>	97/155 (63%)	87/155 (56%)	91/140 (65%)	81/140 (58%)

W obydwu schematach leczenia obserwowano podobną odpowiedź wirusologiczną (estymacja punktowa dla różnicy leczenia w 48 tygodniu: 0,39%, 95% CI: -6,63, 7,40).

Badanie ACTG 5202 to wielośrodkowe, porównawcze, randomizowane badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem abakawiru z lamiwudyną lub emtrycytabiny z tenofowirem w skojarzeniu z jawnie podawanym efawirenzem lub atazanawirem z rytonawirem w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych HIV-1. Przed włączeniem do badania pacjenci zostali podzieleni według zawartości HIV-1 RNA w osoczu <100 000 lub ≥ 100 000 kopii/ml.

Pośrednia analiza z badania ACTG 5202 wykazała, że stosowanie abakawiru z lamiwudyną powiązane było ze statystycznie znamionym, większym ryzykiem niepowodzenia wirusologicznego niż stosowanie emtrycytabiny z tenofowirem (definiowane jako wiremia >1000 kopii/ml w lub po tygodniu 16 i przed tygodniem 24 lub HIV-1 RNA >200 kopii/ml w tygodniu 24 lub później) u pacjentów z przesiewową wiramią  $\geq 100\ 000$  kopii/ml (szacowany współczynnik ryzyka: 2,33; 95% CI: 1,46; 3,72;  $p=0,0003$ ). Komisja monitorująca bezpieczeństwo danych (ang. Data Safety Monitoring Board, DSMB) zaleca rozważenie zmiany w sposobie leczenia wszystkich pacjentów w grupie z wysokim poziomem wirerii z powodu zaobserwowania różnic w skuteczności. Pacjenci z grupy z niskim początkowym poziomem wirerii pozostali w badaniu, a ich leczenie pozostało niejawne („zaślepienie”).

Analiza danych uzyskanych od pacjentów z grupy o małej wirerii nie wykazała w podstawowych terapiach nukleozydowych widocznych różnic w odsetkach pacjentów bez niepowodzenia wirusologicznego w tygodniu 96. Wyniki przedstawiono poniżej:

- 88,3% leczonych ABC/3TC i 90,3% leczonych TDF/FTC w skojarzeniu z atazanawirem/rytonawirem jako trzecim lekiem, różnica leczenia -2,0% (95% CI -7,5%; 3,4%),
- 87,4% leczonych ABC/3TC i 89,2% leczonych TDF/FTC w skojarzeniu z efawirenzem jako trzecim lekiem, różnica leczenia -1,8% (95% CI -7,5%; 3,9%).

W wielośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniu CNA109586 (badanie ASSERT) abakawiru z lamiwudyną (ABC/3TC; 600 mg/300 mg) i tenofowiru z emtrycytabiną (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), każdy z leków stosowano raz na dobę w skojarzeniu z efawirenzem (EFV, 600 mg) u wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, u których nie występowały allele HLA-B\*5701. Podsumowanie wyników wirusologicznych przedstawiono w poniższej tabeli:

**Odpowiedź wirusologiczna w tygodniu 48 < 50 kopii/ml oceniana w analizie TLOVR, w populacji ITT narażonej na lek**

	<b>ABC/3TC + EFV (N = 192)</b>	<b>TDF/FTC + EFV (N = 193)</b>
<b>Odpowiedź całkowita</b>	114/192 (59%)	137/193 (71%)
<b>Odpowiedź w grupie z początkowym HIV-1 RNA &lt;100 000 kopii/ml</b>	61/95 (64%)	62/83 (75%)
<b>Odpowiedź w grupie z początkowym HIV-1 RNA <math>\geq 100\ 000</math> kopii/ml</b>	53/97 (55%)	75/110 (68%)

W tygodniu 48 obserwowano mniejszą częstość występowania odpowiedzi wirusologicznej dla ABC/3TC w porównaniu do TDF/FTC (estymacja punktowa dla różnicy leczenia: 11,6%, 95% CI: 2,2; 21,1).

Pacjenci wcześniej leczeni

Dane uzyskane w dwóch badaniach, CAL30001 i ESS30008, wykazały, że u pacjentów wcześniej leczonych stosowanie abakawiru z lamiwudyną raz na dobę ma podobną skuteczność wirusologiczną jak abakawir 300 mg podawany dwa razy na dobę z lamiwudyną 300 mg podawaną raz na dobę lub 150 mg dwa razy na dobę.

W badaniu CAL 300001 randomizacji poddano 182 pacjentów uprzednio leczonych przeciwwirusowo bez powodzenia, którzy otrzymywali leczenie abakawirem z lamiwudyną raz na dobę lub abakawirem

300 mg dwa razy na dobę oraz lamiwudyną 300 mg raz na dobę, w obu przypadkach w skojarzeniu z tenofowirem i IP lub NNRTI przez 48 tygodni. Obserwowano podobną redukcję RNA HIV-1, mierzoną jako różnicę średniego i początkowego pola pod krzywą, wskazującą na brak niższości grupy otrzymującej abakawir z lamiwudyną w porównaniu do grupy otrzymującej abakawir z lamiwudyną dwa razy na dobę (odpowiednio: AAUCMB,  $-1,65 \log_{10}$  kopii/ml versus  $-1,83 \log_{10}$  kopii/ml; 95% CI  $-0,13; 0,38$ ). Odsetek pacjentów z RNA HIV-1  $< 50$  kopii/ml (50% versus 47%) i  $< 400$  kopii/ml (54% versus 57%) w tygodniu 48 był również podobny w obu grupach (populacja ITT). Jednak ze względu na wyłącznie umiarkowane doświadczenia u uczestniczących w badaniu pacjentów oraz różnice w początkowych ładunkach wirusa w poszczególnych grupach, wyniki badania należy interpretować z ostrożnością.

W badaniu ESS30008, 260 pacjentów z supresją wirusa otrzymujących leczenie pierwszego rzutu zawierające abakawir 300 mg i lamiwudynę 150 mg, obydwa podawane dwa razy na dobę, oraz IP lub NNRTI, zostali zrandomizowani do grupy, w której przez 48 tygodni kontynuowali ten schemat lub zmienili leczenie na abakawir z lamiwudyną oraz IP lub NNRTI. Wyniki w 48. tygodniu wskazują, że w grupie otrzymującej abakawir z lamiwudyną obserwowano podobną (brak niższości) odpowiedź wirusologiczną jak w grupie otrzymującej abakawir i lamiwudynę, na podstawie odsetka pacjentów z RNA HIV-1  $< 50$  kopii/ml (odpowiednio 90% i 85%, 95% CI  $-2,7; 13,5$ ).

Wynik oceny wrażliwości genotypowej (ang. genotypic sensitivity score, GSS) nie został określony przez podmiot odpowiedzialny dla skojarzenia abakawiru i lamiwudyny. Odsetek pacjentów wcześniej leczonych w badaniu CAL30001 z HIV-1 RNA  $< 50$  kopii/ml w tygodniu 48 według wyniku oceny wrażliwości genotypowej w zoptymalizowanej terapii podstawowej (ang. optimised background therapy, OBT) zestawiono w tabeli. Oceniono również wpływ na odpowiedź głównych mutacji zdefiniowanych przez Międzynarodowe Stowarzyszenie Antywirusowe (IAS-USA) dla abakawiru lub lamiwudyny oraz początkowych mutacji związanych z opornością na wiele NRTI. Wynik GSS uzyskano z raportów Monogram, w których wrażliwemu wirusowi przypisano wartości „1-4” w oparciu o liczbę leków w schemacie leczenia, a wirusowi o zmniejszonej wrażliwości przypisano wartość „0”. Ocena wrażliwości genotypowej nie była dokonywana dla wszystkich pacjentów podczas ocen początkowych. Podobny odsetek pacjentów w grupach badania przyjmujących abakawir raz na dobę i dwa razy na dobę w badaniu CAL30001 uzyskał wyniki  $< 2$  lub  $\geq 2$  oraz skuteczną supresję wirusa  $< 50$  kopii/ml w tygodniu 48.

#### **Odsetek pacjentów w badaniu CAL30001 z $< 50$ kopii /ml w tygodniu 48 według wyniku oceny wrażliwości genotypowej w OBT i liczby mutacji początkowych**

	ABC/3TC (połączenie stałych dawek raz na dobę) (n=94)				ABC 2 razy na dobę + 3TC raz na dobę (n=88)
	Liczba mutacji początkowych <sup>1</sup>				
Wynik oceny wrażliwości genotypowej w OBT	Wszystkie	0-1	2-5	6+	Wszystkie
$\leq 2$	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%)
Nieznany	8/14 (57%)	6/14 (43%)	2/14 (14%)	0	2/6 (33%)
<b>Wszystkie</b>	47/94 (50%)	30/94 (32%)	17/94 (18%)	0	41/88 (47%)

<sup>1</sup> główne mutacje zdefiniowane przez IAS-USA dla abakawiru lub lamiwudyny oraz mutacje związane z opornością na wiele NRTI

W badaniach CNA109586 (ASSERT) i CNA30021 u pacjentów wcześniej nieleczonych dane genotypowe zostały uzyskane podczas ocen przesiewowych lub początkowych tylko od podgrupy pacjentów oraz od pacjentów, którzy spełnili kryteria dla niepowodzenia wirusologicznego. W

poniżej tabeli przedstawiono dane od podgrupy pacjentów dostępne w badaniu CNA30021, należy je jednak interpretować z ostrożnością. Wskaźniki wrażliwości na leki były przydzielone dla genotypów wirusowych każdego z pacjentów z zastosowaniem algorytmu ANRS 2009 oporności genotypowej HIV-1 na leki. Każdy z leków w schemacie leczenia, na który wirus był wrażliwy, otrzymywał wynik 1, a leki, dla których algorytm ANRS przewidywał oporność, miały przypisywaną wartość „0”.

**Odsetek pacjentów w badaniu CNA30021 z <50 kopii /ml w tygodniu 48 według wyniku oceny wrażliwości genotypowej (GSS) w OBT i liczby mutacji początkowych**

	ABC raz na dobę + 3TC raz na dobę + EFV raz na dobę (n=384) Liczba mutacji początkowych <sup>1</sup>				ABC 2 razy na dobę + 3TC raz na dobę + EFV raz na dobę (N=386)
Wynik oceny wrażliwości genotypowej w OBT	Wszystkie	0-1	2-5	6+	Wszystkie
≤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%)
<b>Wszystkie</b>	<b>60/125 (48%)</b>	<b>59/125 (47%)</b>	<b>1/125 (&lt;1%)</b>	<b>0</b>	<b>60/120 (50%)</b>

<sup>1</sup> Główne mutacje zdefiniowane przez IAS-USA (grudzień 2009 r.) dla abakawiru lub lamiwudyny

*Dzieci i młodzież*

Porównanie schematu leczenia abakawirem w skojarzeniu z lamiwudyną obejmujące dawkowanie raz na dobę i dwa razy na dobę przeprowadzono w trakcie randomizowanego, wieloośrodkowego, kontrolowanego badania u pacjentów zakażonych HIV z populacji dzieci i młodzieży. Do badania ARROW (COL105677) włączono 1206 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 3 miesięcy do 17 lat i zastosowano dawki w przeliczeniu na masę ciała, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia dotyczących leczenia (leczenie przeciwretrowirusowe zakażeń HIV u niemowląt i dzieci, 2006). Po 36 tygodniach stosowania schematu leczenia obejmującego abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną dwa razy na dobę, 669 pacjentów spełniających kryteria udziału w badaniu zostało zrandomizowanych do grupy kontynuującej leczenie abakawirem w skojarzeniu z lamiwudyną według schematu dawkowania dwa razy na dobę lub grupy, w której zmieniono dawkowanie abakawiru i lamiwudyny na stosowanie raz na dobę, przez co najmniej 96 dodatkowych tygodni. W obrębie tej populacji 104 pacjentów o masie ciała co najmniej 25 kg otrzymywało 600 mg abakawiru w skojarzeniu z 300 mg lamiwudyny w postaci połączenia stałych dawek podawanego raz na dobę, z medianą czasu ekspozycji wynoszącą 596 dni.

Spośród 669 pacjentów zrandomizowanych w tym badaniu (w wieku od 12 miesięcy do 17 lat) wykazano brak niższości skuteczności leczenia w grupie, w której zastosowano abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną raz na dobę w porównaniu do grupy, w której zastosowano schemat dawkowania dwa razy na dobę, zgodnie z wcześniej określonym marginesem braku niższości -12%, dla pierwszorzędnego punktu końcowego w postaci osiągnięcia <80 kopii/ml w tygodniu 48, jak i w tygodniu 96 (drugorzędowy punkt końcowy) oraz dla pozostałych badanych wartości progowych (<200 kopii/ml, <400 kopii/ml, <1000 kopii/ml), których wszystkie wyniki znalazły się w marginesie braku niższości. Analiza podgrup w zakresie różnorodności grup stosujących schemat raz na dobę versus dwa razy na dobę wykazała brak istotnego wpływu płci, wieku lub ładunku wirusa w momencie randomizacji. Wyniki potwierdziły równoważność niezależnie od sposobu analizowania danych.

U 104 pacjentów otrzymujących abakawir z lamiwudyną, w tym pacjentów o masie ciała pomiędzy 40 kg a 25 kg, supresja wirusa była podobna.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tabletka zawierająca połączenie stałych dawek abakawiru i lamiwudyny (FDC) wykazała biorównoważność z lamiwudyną i abakawirem podawanymi oddzielnie. Zostało to wykazane w naprzemiennym badaniu biorównoważności 3 leków, z zastosowaniem dawki pojedynczej, obejmującym FDC (na czczo) w porównaniu do  $2 \times 300$  mg abakawiru w tabletkach plus  $2 \times 150$  mg lamiwudyny w tabletkach (na czczo) w porównaniu do FDC podawanego z dietą bogatotłuszczową u zdrowych ochotników ( $n = 30$ ). Po podaniu na czczo nie obserwowano znaczących różnic w zakresie wchłaniania, co określono na podstawie pomiaru pola pod krzywą dla stężenia leku w osoczu – czasu (AUC) i maksymalnego stężenia ( $C_{max}$ ) każdego ze składników. Nie obserwowano także znaczącego wpływu pożywienia w przypadku podawania FDC na czczo i po posiłku. Wyniki tych badań wskazują, że FDC może być podawane z posiłkiem lub bez posiłku. Właściwości farmakokinetyczne abakawiru i lamiwudyny zostały opisane poniżej.

### Wchłanianie

Abakawir i lamiwudyna są szybko i dobrze wchłaniane z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym. Bezwzględna biodostępność abakawiru i lamiwudyny w postaci doustnej u dorosłych wynosi odpowiednio około 83% i 80-85%. Średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia abakawiru i lamiwudyny w surowicy ( $t_{max}$ ) wynosi odpowiednio około 1,5 godziny i 1,0 godzinę. Po podaniu pojedynczej dawki 600 mg abakawiru średnie (CV)  $C_{max}$  wynosi 4,26  $\mu\text{g/ml}$  (28%), a średnie (CV)  $AUC_{\infty}$  wynosi 11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (21%). Po podawaniu wielokrotnych dawek doustnych lamiwudyny 300 mg raz na dobę przez 7 dni średnie (CV)  $C_{max}$  w stanie stacjonarnym wynosi 2,04  $\mu\text{g/ml}$  (26%), a średnie (CV)  $AUC_{24}$  wynosi 8,87  $\mu\cdot\text{gh/ml}$  (21%).

### Dystrybucja

Badania, w których abakawir i lamiwudynę stosowano dożylnie, wykazały, że średnia objętość dystrybucji wynosi odpowiednio 0,8 i 1,3 l/kg. Badania *in vitro* wiązania z białkami osocza wykazują, że abakawir w stężeniach terapeutycznych wiąże się z białkami osocza u ludzi słabo lub umiarkowanie (~49%). Lamiwudyna w dawkach wyższych niż terapeutyczne wykazuje się farmakokinetyką liniową i w małym stopniu wiąże się z białkami osocza (<36%) w warunkach *in vitro*. Wskazuje to na niskie prawdopodobieństwo interakcji z innymi produktami leczniczymi poprzez wypieranie leku z połączeń z białkami osocza.

Dane wskazują, że abakawir i lamiwudyna przenikają do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). Badania dotyczące abakawiru wykazały, że stosunek AUC w PMR do AUC w osoczu wynosi od 30 do 44%. Podczas podawania 600 mg abakawiru dwa razy na dobę obserwowane wartości stężeń maksymalnych były 9-krotnie wyższe niż wartość  $IC_{50}$  abakawiru i wynosiły 0,08  $\mu\text{g/ml}$  lub 0,26  $\mu\text{M}$ . Średni stosunek stężenia lamiwudyny w PMR do stężenia w surowicy po upływie 2-4 godzin od podania doustnego wynosił około 12%. Rzeczywista wielkość przenikania lamiwudyny do OUN i jej związek ze skutecznością kliniczną nie są znane.

### 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 oraz procesu glukuronidacji, w którym powstaje kwas 5'-karboksylowy i 5'-glukuronid, stanowiące około 66% przyjętej dawki. Metabolity te są wydalane z moczem.

Metabolizm lamiwudyny stanowi pomniejszą drogę eliminacji. Lamiwudyna jest wydalana głównie w postaci niezmienionej przez nerki. Prawdopodobieństwo interakcji lamiwudyny z innymi lekami na poziomie metabolicznym jest małe ze względu na niewielki stopień metabolizmu w wątrobie (5-10%).

### Eliminacja

Średni okres półtrwania abakawiru wynosi około 1,5 godz. Po wielokrotnym podaniu doustnym abakawiru w dawce 300 mg dwa razy na dobę nie stwierdzono znacznego gromadzenia się leku. Eliminacja abakawiru odbywa się poprzez metabolizm wątrobowy, a następnie wydalanie metabolitów głównie z moczem. Metabolity i abakawir w postaci niezmienionej stanowią około 83% podanej dawki abakawiru wydalanej z moczem. Pozostała część wydalana jest z kałem.

Zaobserwowany okres półtrwania lamiwudyny w fazie eliminacji wynosi od 5 do 7 godzin. Średni ogólnoustrojowy klirens lamiwudyny wynosi około 0,32 l/h/kg, z przewagą klirensu nerkowego (>70%), który zachodzi z udziałem układu nośników kationów organicznych. W badaniach prowadzonych u pacjentów z niewydolnością nerek wykazano, że zaburzenia czynności nerek mają wpływ na wydalanie lamiwudyny. Nie zaleca się stosowania produktu Abacavir/Lamivudine STADA u pacjentów z klirensem kreatyniny < 50 ml/min ze względu na brak możliwości dokonania koniecznej modyfikacji dawki (patrz punkt 4.2).

### Farmakokinetyka wewnątrzkomórkowa

W badaniu przeprowadzonym u 20 pacjentów zakażonych wirusem HIV otrzymujących abakawir 300 mg dwa razy na dobę i z tylko jedną dawką 300 mg przyjętą 24 godziny przed okresem pobierania próbek, średnia geometryczna końcowego wewnątrzkomórkowego okresu półtrwania trójfosforanu karbowiru w stanie stacjonarnym wyniosła 20,6 godziny w porównaniu do średniej geometrycznej okresu półtrwania abakawiru w osoczu wynoszącej w tym badaniu 2,6 godziny. W badaniu naprzemiennym prowadzonym u 27 pacjentów zakażonych HIV wewnątrzkomórkowe narażenie na trójfosforan karbowiru 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 w przypadku schematu 300 mg dwa razy na dobę. W przypadku pacjentów przyjmujących 300 mg lamiwudyny raz na dobę wewnątrzkomórkowy końcowy okres półtrwania trójfosforanu lamiwudyny był wydłużony do 16-19 godzin w porównaniu do okresu półtrwania lamiwudyny w osoczu wynoszącego 5-7 godzin. W badaniu naprzemiennym prowadzonym u 60 zdrowych ochotników wartości wewnątrzkomórkowych parametrów farmakokinetycznych trójfosforanu lamiwudyny były podobne ( $AUC_{24,ss}$  i  $C_{max24,ss}$ ) lub niższe ( $C_{trough} - 24\%$ ) dla lamiwudyny podawanej w dawce 300 mg raz na dobę w porównaniu do lamiwudyny podawanej w dawce 150 mg dwa razy na dobę. Ogólnie, wyniki te uzasadniają stosowanie 300 mg lamiwudyny i 600 mg abakawiru raz na dobę w leczeniu pacjentów zakażonych HIV. Ponadto skuteczność i bezpieczeństwo tego skojarzenia podawanego raz na dobę wykazano w podstawowym badaniu klinicznym (CNA30021, patrz Doświadczenie kliniczne).

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Dane farmakokinetyczne uzyskano osobno dla abakawiru i lamiwudyny.

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie. Farmakokinetyka abakawiru została przebadana u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (wynik 5-6 punktów wg klasyfikacji Childa-Pugha) otrzymujących pojedynczą dawkę 600 mg abakawiru; mediana (zakres) wartości AUC wyniosła 24,1 (10,4 do 54,8)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Wyniki wskazują na średnie (90%) 1,89-krotne zwiększenie AUC abakawiru [1,32; 2,70] oraz 1,58-krotne zwiększenie okresu półtrwania w fazie eliminacji [1,22; 2,04]. Nie ma jednoznacznych zaleceń dotyczących zmniejszenia dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby ze względu na znaczną zmienność ekspozycji na abakawir.



Dane uzyskane od pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wykazały, że farmakokinetyka lamiwudyny nie ulega znaczącym zmianom wskutek zaburzeń czynności wątroby.

Na podstawie danych dotyczących abakawiru, abakawiru/lamiwudyny nie zaleca się stosowania u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Dane farmakokinetyczne uzyskano oddzielnie dla lamiwudyny i abakawiru. Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie, a około 2% dawki abakawiru jest wydalone w postaci niezmięnionej z moczem. Farmakokinetyka abakawiru u pacjentów w końcowym stadium niewydolności nerek jest podobna jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Badania z zastosowaniem lamiwudyny wykazały, że stężenie w osoczu (AUC) jest zwiększone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z powodu zmniejszonego klirensu. Nie zaleca się stosowania produktu Abacavir/Lamivudine STADA u pacjentów z klirensem kreatyniny < 50 ml/min ze względu na brak możliwości dokonania koniecznej modyfikacji dawki.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie są dostępne dane dotyczące farmakokinetyki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

#### *Dzieci*

Abakawir podany doustnie jest szybko i dobrze wchłaniany u dzieci. Badania farmakokinetyczne prowadzone u dzieci wykazały, że dawkowanie raz na dobę pozwala osiągnąć wartość  $AUC_{24}$  równoważną z wartością uzyskaną po zastosowaniu tej samej całkowitej dawki dobowej w postaci zarówno roztworu doustnego, jak i tabletek, według schematu dawkowania dwa razy na dobę.

Całkowita biodostępność lamiwudyny (około 58 do 66%) była zmniejszona i bardziej zróżnicowana u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Jednak z badań farmakokinetycznych prowadzonych u dzieci i młodzieży z zastosowaniem tabletek wynika, że dawkowanie raz na dobę pozwala osiągnąć wartość  $AUC_{24}$  równoważną wartości uzyskanej po zastosowaniu tej samej całkowitej dawki dobowej według schematu dawkowania dwa razy na dobę.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Z wyjątkiem negatywnego wyniku testu mikrojądrowego przeprowadzonego *in vivo* u szczurów, brak dostępnych danych dotyczących stosowania skojarzonej terapii abakawirem i lamiwudyną u zwierząt.

#### Genotoksyczność i rakotwórczość

Ani abakawir, ani lamiwudyna nie wykazują działania mutagennego w testach bakteryjnych, jednak podobnie jak inne analogi nukleozydów hamują one replikację DNA komórkowego w badaniach *in vitro* na komórkach ssaków, takich jak test na komórkach chłoniaka u myszy. Wyniki testu mikrojądrowego przeprowadzonego *in vivo* u szczurów z zastosowaniem skojarzonej terapii abakawirem i lamiwudyną były ujemne.

W badaniach *in vivo* lamiwudyna nie wykazywała działania genotoksycznego w dawkach, po których jej stężenie w osoczu przekroczyło 40-50-krotnie stężenia kliniczne. Abakawir cechuje słaba zdolność powodowania uszkodzeń chromosomów zarówno w testach *in vitro*, jak i *in vivo*, w dużych stężeniach poddawanych badaniom.

Nie wykonano badania dotyczącego możliwego działania rakotwórczego połączenia abakawiru z lamiwudyną. W długoterminowych badaniach dotyczących rakotwórczości po podaniu doustnym

prowadzonych na myszach i szczurach nie stwierdzono działania rakotwórczego lamiwudyny. Badania rakotwórczości prowadzone na myszach i szczurach, którym podawano abakawir doustnie, wykazały zwiększenie częstości występowania złośliwych i niezłośliwych nowotworów. Nowotwory złośliwe występowały w gruczolach napletka u samców i w gruczolach łechtaczki u samic obu gatunków oraz w gruczole tarczowym u samców szczurów oraz w wątrobie, pęcherzu moczowym, węzłach chłonnych i w tkance podskórnej u samic.

Większość tych nowotworów występowała po zastosowaniu największych dawek abakawiru 330 mg/kg mc. na dobę u myszy i 600 mg/kg mc. na dobę u szczurów. Wyjątek stanowił nowotwór gruczolów napletka, który występował po dawce 110 mg/kg mc. u myszy. Ogólnoustrojowa ekspozycja u myszy i szczurów niewywołująca żadnych działań przekraczała od 3 do 7 razy ekspozycję ogólnoustrojową u ludzi podczas leczenia. Choć znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane, dane sugerują, że potencjalne korzyści kliniczne przeważają nad ryzykiem działań rakotwórczych u ludzi.

#### Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach toksyczności wykazano, że abakawir powoduje zwiększenie masy wątroby u szczurów i małp. Nie jest znane kliniczne znaczenie tych wyników. Brak jest danych z badań klinicznych potwierdzających hepatotoksyczność abakawiru. Ponadto nie zaobserwowano u ludzi autoindukcji metabolizmu abakawiru ani indukcji metabolizmu innych produktów leczniczych metabolizowanych w wątrobie.

Zaobserwowano niewielkie zmiany degeneracyjne w mięśniu sercowym myszy i szczurów po podawaniu abakawiru przez dwa lata. Ogólnoustrojowa ekspozycja na była od 7 do 24 razy większa niż ta, której można się spodziewać u ludzi. Kliniczne znaczenie tych wyników nie zostało określone.

#### Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach na zwierzętach toksycznego wpływu na reprodukcję wykazano, że lamiwudyna i abakawir przenikają przez łożysko.

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach nie wykazano działania teratogennego lamiwudyny, były jednak doniesienia o częstszym wczesnym obumieraniu zarodków u królików, u których ekspozycja ogólnoustrojowa była względnie mała, w porównaniu do ekspozycji u ludzi. Takiego działania nie stwierdzono u szczurów, nawet przy dużej ekspozycji ogólnoustrojowej.

Abakawir wykazał się działaniem toksycznym na rozwijający się zarodek i płód u szczurów, ale nie królików. Działanie to dotyczyło zmniejszenia masy ciała płodu, obrzęku płodu oraz zwiększenie częstości występowania zmian szkieletowych (wad rozwojowych szkieletu) i wczesnego wewnątrzmacicznego obumierania płodu oraz zwiększenia liczby martwych urodzeń. Nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków odnośnie możliwego działania teratogennego abakawiru ze względu na toksyczność w okresie zarodkowo-płodowym.

Badania wpływu na płodność u szczurów wykazały, że abakawir i lamiwudyna nie mają wpływu na płodność u samców i samic.

## **6 DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna PH 102 (E460)

Celuloza mikrokrystaliczna PH 200 (E460)

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Powidon K 90 (E 1201)

Magnezu stearynian (E470b)

#### Otoczka tabletki

Hypromelozę cP 5 (E464)

Makrogol 400 (E1521)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żółcień pomarańczowa (E110), lak

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

30 tabletek w blistrach (Aluminium /PVC/PE/PVDC).

30 tabletek w butelkach z HDPE z wieczkiem z PP.

Opakowanie zbiorcze zawierające 90 (3 opakowania po 30) tabletek w blistrach (Aluminium /PVC/PE/PVDC).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

## **7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Niemcy

**8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

23786

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.03.2017 r.

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

15.05.2020