

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Retrikil, 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

Lak żółcieni pomarańczowej FCF (E110) 1,86 mg na tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Pomarańczowe tabletki powlekane w kształcie zmodyfikowanej kapsułki.

Wymiary tabletek: 19,4 mm × 10,4 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Retrikil jest wskazany w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) u dorosłych, młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 25 kg (patrz punkty 4.4 i 5.1).

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna być zlecona przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów zakażonych wirusem HIV.

Dawkowanie

Dorośli, młodzież i dzieci o masie ciała co najmniej 25 kg
Zalecana dawka produktu Retrikil to jedna tabletki raz na dobę.

Dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg
Produktu Retrikil nie należy stosować u dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg, ponieważ tabletki zawiera ustaloną dawkę, która nie może być zmniejszona.

Retrikil jest produktem złożonym i nie należy go przepisywać pacjentom, u których jest konieczne dostosowywanie dawek poszczególnych składników. Dostępne są oddzielne produkty abakawiru lub lamiwudyny w przypadku konieczności przerwania leczenia lub dostosowania dawki jednej

z substancji czynnych. W takim przypadku lekarz powinien zapoznać się z dostępną oddzielnie informacją o każdym z leków.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Produkt Retrikil nie jest zalecany do leczenia pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min, ponieważ nie można dostosować dawki leku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie. Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego produkt Retrikil nie jest zalecany do czasu przeprowadzenia właściwej oceny. U pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (5-6 punktów w skali Child-Pugh) 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 abakawiru i lamiwudyny u dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg.

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

Sposób podawania

Podanie doustne

Produkt Retrikil 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

W tym rozdziale uwzględnione zostały specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania abakawiru i lamiwudyny.

Nie ma dodatkowych środków ostrożności, ani ostrzeżeń specjalnych dotyczących produktu Retrikil.

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

Reakcje nadwrażliwości (patrz także punkt 4.8)

Stosowanie abakawiru wiąże się z ryzykiem wystąpienia reakcji nadwrażliwości (ang. *hypersensitivity reactions*, HSR) (patrz punkt 4.8), charakteryzujących się wystąpieniem gorączki i (lub) wysypki oraz innych objawów wskazujących na zmiany wielonarządowe. Obserwowano reakcje nadwrażliwości po zastosowaniu abakawiru, niektóre z nich były zagrażające życiu, a w rzadkich przypadkach zakończyły się zgonem, kiedy nie wdrożono odpowiedniego

postępowania.

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

Z tego względu należy przestrzegać następujących zaleceń:

- Status nosicielstwa HLA-B*5701 musi zawsze być udokumentowany przed rozpoczęciem leczenia.
- Nigdy nie należy rozpoczynać leczenia produktem Retrikil u pacjentów, u których występuje HLA-B*5701, ani u pacjentów, u których nie występuje HLA-B*5701, i u których podejrzewano wystąpienie reakcji nadwrażliwości na abakawir podczas wcześniejszego stosowania schematu leczenia zawierającego abakawir.
- **Należy natychmiast przerwać leczenie produktem Retrikil**, nawet u pacjentów bez alleli HLA-B*5701, jeśli podejrzewa się wystąpienie reakcji nadwrażliwości. Opóźnienie przerwania leczenia produktem Retrikil po wystąpieniu nadwrażliwości może prowadzić do wystąpienia reakcji zagrażającej życiu.
- Po przerwaniu leczenia produktem Retrikil z powodu podejrzenia reakcji nadwrażliwości, **pacjent nie może już nigdy przyjmować produktu Retrikil ani innych produktów leczniczych zawierających abakawir**.
- Ponowne rozpoczęcie stosowania produktów leczniczych zawierających abakawir po podejrzeniu wystąpienia reakcji nadwrażliwości na abakawir może spowodować szybki nawrót objawów w ciągu kilku godzin. Nawrót ma zwykle cięższy przebieg niż reakcja początkowa i może wystąpić zagrażające życiu obniżenie ciśnienia tętniczego oraz zgon.
- Aby uniknąć ponownego podania abakawiru, pacjentów, u których podejrzewano wystąpienie reakcji nadwrażliwości, należy poinstruować, aby usunęli pozostałe tabletki produktu Retrikil.

Opis kliniczny reakcji nadwrażliwości na abakawir

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

Niemal wszystkie reakcje nadwrażliwości na abakawir przebiegają z gorączką i (lub) wysypką. Inne objawy przedmiotowe i podmiotowe, które obserwowano w przebiegu reakcji nadwrażliwości na abakawir, są opisane szczegółowo w punkcie 4.8 (Opis wybranych działań niepożądanych); są to między innymi objawy ze strony układu oddechowego i objawy żołądkowo-jelitowe. Istotne jest, że takie objawy **mogą prowadzić do błędnego rozpoznania reakcji nadwrażliwości jako choroby układu oddechowego (zapalenia płuc, zapalenia oskrzeli, zapalenia 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.

Rzadko, 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).

Ponowne rozpoczęcie podawania abakawiru u tych pacjentów powinno odbywać się w warunkach umożliwiających szybki dostęp do pomocy medycznej.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwwirusowego 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

Notowano przypadki zapalenia trzustki, jednak związek przyczynowy z lamiwudyną lub abakawirem nie jest jasny.

Ryzyko niepowodzenia wirusologicznego

- Leczenie trzema nukleozydami: notowano duży stopień nieskuteczności wirusologicznej i nagłej oporności we wczesnym stadium, kiedy abakawir z lamiwudyną był podawany raz na dobę w skojarzeniu z fumaranem dizoproksylu tenofoviru.
- Ryzyko niepowodzenia wirusologicznego podczas stosowania produktu Retrikil mogłoby być większe niż w przypadku stosowania innych opcji leczenia (patrz punkt 5.1).

Choroby wątroby

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

U pacjentów z uprzednio występującymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, częściej występują nieprawidłowości w testach czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwwirusowego i należy ich kontrolować według przyjętych standardów. Jeżeli są dowody nasilenia choroby wątroby u tych pacjentów, należy koniecznie 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 mogących zakończyć się zgonem reakcji niepożądanych ze strony wątroby. Jeżeli jednocześnie stosowane są leki przeciwwirusowe w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów.

Jeżeli lamiwudyna jest stosowana jednocześnie w leczeniu zakażenia wirusem HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), dodatkowe informacje dotyczące stosowania lamiwudyny w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B można znaleźć w Charakterystykach Produktów Lecznicych produktów zawierających lamiwudynę, które są wskazane w leczeniu HBV. Jeżeli leczenie produktem Retrikil pacjentów jednocześnie zakażonych HBV zostanie przerwane, zaleca się okresową kontrolę zarówno testów czynności wątroby, jak i markerów replikacji wirusa HBV, ponieważ odstawienie lamiwudyny może powodować ostre nasilenie objawów zapalenia wątroby (patrz Charakterystyki Produktów Lecznicych produktów zawierających lamiwudynę, które są wskazane w leczeniu HBV).

Zaburzenia czynności mitochondriów 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. 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, zwiększone stężenie lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem, zaburzenia

neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające 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. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do zmiany obecnych krajowych zaleceń dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet leczenia przeciwretrowirusowego w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV z matki na dziecko.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, ang. *combination antiretroviral therapy*) wystąpić może 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. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednakże czas do ich wystąpienia jest bardziej zróżnicowany i takie zdarzenia mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Martwica kości

Mimo iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zakażenia oportunistyczne

Pacjentów należy pouczyć o tym, że ani Retrikil, ani żaden inny lek przeciwretrowirusowy nie powoduje wyleczenia z zakażenia wirusem HIV, oraz że mogą w dalszym ciągu rozwijać się u nich zakażenia oportunistyczne i inne powikłania zakażenia wirusem HIV. Dlatego też pacjenci ci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją lekarzy doświadczonych w leczeniu chorób związanych z zakażeniem HIV.

Zawał serca

W badaniach obserwacyjnych zauważono związek między zawałem serca, a stosowaniem abakawiru. Te badania dotyczyły głównie pacjentów wcześniej leczonych lekami przeciwretrowirusowymi. W badaniach klinicznych zarejestrowano ograniczoną liczbę zawałów serca i na ich podstawie nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Zebrane dostępne dane z obserwacyjnych kohort i z randomizowanych badań wykazują pewną niespójność, w związku z czym nie można na ich podstawie potwierdzić ani wykluczyć przyczynowego związku między leczeniem abakawirem, ryzykiem zawału serca. Dotychczas nie został określony mechanizm biologiczny, który mógłby wyjaśniać możliwość zwiększenia ryzyka. Przepisując produkt Retrikil należy podjąć działania zmierzające do minimalizacji wszystkich czynników ryzyka, których modyfikacja jest możliwa (tj. palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego i hiperlipidemii).

Interakcje z lekami

Produktu leczniczego Retrikil nie należy stosować z innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę, ani z produktami leczniczymi zawierającymi emtrycyabinę.

Skojarzone stosowanie lamiwudyny i kladrybiny nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Retrikil zawiera barwnik azowy – żółcień pomarańczową, który może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt Retrikil zawiera abakawir i lamiwudynę, dlatego podczas jego stosowania mogą wystąpić wszelkiego rodzaju interakcje typowe dla tych substancji. Badania kliniczne nie wykazały istotnych klinicznie interakcji pomiędzy abakawirem i lamiwudyną.

Abakawir jest metabolizowany przez enzymy glukuronylotransferazy UDP (UGT - *UDP-glucuronyltransferase*) oraz przez dehydrogenazę alkoholową; jednoczesne podawanie środków wzmagających lub hamujących enzymy UGT lub ze związkami eliminowanymi przez dehydrogenazę alkoholową może zmieniać narażenie na abakawir. Lamiwudyna jest usuwana z organizmu przez nerki. Aktywne wydzielanie lamiwudyny do moczu w nerkach odbywa się pod wpływem nośników kationów organicznych (OCTs - *organic cation transporters*); jednoczesne podawanie lamiwudyny z inhibitorami OCT może zwiększać narażenie na lamiwudynę.

Abakawir i lamiwudyna nie są znacząco metabolizowane z udziałem enzymów cytochromu P450 (takich jak CYP 3A4, CYP 2C9 i CYP 2D6), ani nie mogą pobudzać lub hamować tego układu enzymów. Dlatego też jest małe potencjalne ryzyko interakcji z przeciwretrowirusowymi inhibitorami proteazy, nienukleozydami i innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie z udziałem enzymów P450.

Produktu Retrikil nie należy przyjmować jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę (patrz punkt 4.4).

Poniższa lista interakcji nie może być uznana za wyczerpującą, ale jest reprezentatywna dla badanych grup leków.

Leki wg grupy terapeutycznej	Interakcja Zmiana średnich geometrycznych (%) (Możliwy mechanizm)	Zalecenia dotyczące podawania skojarzonego
LEKI PRZECIWRETROWIRUSOWE		
Dydanozyna i abakawir	Nie badano interakcji.	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
Dydanozyna i lamiwudyna	Nie badano interakcji.	
Zydowudyna i abakawir	Nie badano interakcji.	
Zydowudyna i lamiwudyna Zydowudyna 300 mg w dawce pojedynczej Lamiwudyna 150 mg w dawce pojedynczej	Lamiwudyna: AUC ↔ Zydowudyna: AUC ↔	
Emtrycytabina i lamiwudyna		Ze względu na podobieństwa, produktu Retrikil nie należy stosować jednocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak emtrycytabina
LEKI PRZECIWZAKAŹNE		
Trimetoprim z sulfametoksazolem (ko-trimoksazol i abakawir	Nie badano interakcji.	Nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu Retrikil.
Trimetoprim + sulfametoksaz (ko-trimoksazol) i lamiwudyna (160 mg + 800 mg raz na dobę przez 5 dni i 300 mg w dawce pojedynczej	Lamiwudyna: AUC ↑40% Trimetoprim: AUC↔ Sulfametoksazol: AUC↔ (hamowanie aktywności nośników kationów organicznych)	Jeżeli wskazane jest jednoczesne stosowanie ko-trimoksazolu, należy kontrolować stan kliniczny pacjenta. Nie prowadzono badań nad stosowaniem dużych dawek trimetoprimu z

		sulfametoksazolem w leczeniu zapalenia płuc wywołanego przez <i>Pneumocystis carinii</i> i toksoplazmozy, dlatego należy tego unikać.
LEKI PRZECIWPŁĄTKOWE		
Ryfampicyna i abakawir	Nie badano interakcji. Możliwe nieznaczne zwiększenie stężenia abakawiru w osoczu w wyniku indukcji UGT.	Brak wystarczających danych do sformułowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawki.
Ryfampicyna i lamiwudyna	Nie badano interakcji.	
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Fenobarbital i abakawir	Nie badano interakcji. Możliwość nieznacznego zmniejszenia stężenia abakawiru w osoczu w wyniku indukcji UGT.	Brak wystarczających danych do sformułowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawki.
Fenobarbital i lamiwudyna	Nie badano interakcji.	
Fenytoina i abakawir	Nie badano interakcji. Możliwe nieznaczne zmniejszenie stężenia abakawiru w osoczu w wyniku indukcji UGT.	Brak wystarczających danych do sformułowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawki. Należy obserwować stężenie fenytoiny.
Fenytoina i lamiwudyna	Nie badano interakcji.	
LEKI PRZECIWHISTAMINOWE (ANTAGONIŚCI RECEPTORA HISTAMINOWEGO H₂)		
Ranitydyna i abakawir	Nie badano interakcji.	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
Ranitydyna i lamiwudyna	Nie badano interakcji. Klinicznie istotne interakcje mało prawdopodobne. Ranitydyna jedynie częściowo jest eliminowana przez nerkowy układ nośników kationów organicznych.	
Cymetydyna i abakawir	Nie badano interakcji.	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
Cymetydyna i lamiwudyna	Nie badano interakcji. Klinicznie istotne interakcje mało prawdopodobne. Cymetydyna jedynie częściowo jest eliminowana przez nerkowy układ nośników kationów organicznych.	
LEKI CYTOTOKSYCZNE		
Kladrybina i lamiwudyna	Nie badano interakcji. <i>In vitro</i> lamiwudyna hamuje fosforylację wewnątrzkomórkową kladrybiny, co w warunkach	Dlatego jednoczesne stosowanie lamiwudyny z kladrybiną nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

	<p>klinicznych może prowadzić do utraty skuteczności kladrybiny stosowanej w skojarzeniu. Także niektóre objawy kliniczne potwierdzają możliwość występowania interakcji lamiwudyny z kladrybiną</p>	
OPIOIDY		
<p>Metadon i abakawir (40 do 90 mg raz na dobę przez 14 dni i 600 mg w dawce pojedynczej, następnie 600 mg dwa razy na dobę przez 14 dni)</p>	<p>Abakawir: AUC ↔ C_{max} ↓35% Metadon: CL/F ↑22%</p>	<p>Nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu Retrikil.</p> <p>U większości pacjentów, konieczność modyfikacji dawki metadonu jest mało prawdopodobna; niekiedy może być konieczne ponowne dobranie dawki metadonu.</p>
Metadon i lamiwudyna	Nie badano interakcji.	
RETINOIDY		
Retinoidy (np. izotretynoina) i abakawir	<p>Nie badano interakcji.</p> <p>Możliwe interakcje wynikające ze wspólnej drogi eliminacji przez dehydrogenazę alkoholową.</p>	Brak wystarczających danych do sformułowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawki.
Retinoidy (np. izotretynoina) i lamiwudyna Brak badań interakcji	Nie badano interakcji.	
RÓŻNE		
Etanol i abakawir (0,7 g/kg mc. w dawce pojedynczej i 600 mg w dawce pojedynczej)	<p>Abakawir: AUC ↑41% Etanol: AUC ↔ (hamowanie dehydrogenazy alkoholowej)</p>	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
Etanol/Lamiwudyna	Nie badano interakcji.	
Roztwory sorbitolu (3,2g, 10,2 g, 13,4 g)/ lamiwudyna	<p>Dawka pojedyncza lamiwudyny w roztworze doustnym 300 mg Lamiwudyna: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C_{max} ↓28%; 52%; 55%</p>	<p>Jeśli to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania produkty Retrikil z lekami zawierającymi sorbitol lub inne polialkohole o działaniu osmotycznym lub alkohole monocukrowe (np.: ksylitol, mannitol, laktytol, maltitol). Jeśli ich jednoczesne stosowanie nie może być przerwane, należy rozważyć częstszą kontrolę miana wirusa.</p>

Skróty: ↑ = zwiększenie; ↓ = zmniejszenie; ↔ = brak znaczących zmian; AUC = (*area under the curve*) pole pod krzywą zależności stężenia od czasu; C_{max} = stężenie maksymalne; CL/F = klirens po podaniu doustnym

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Co do zasady, w przypadku decyzji o zastosowaniu leków przeciwretrowirusowych w leczeniu zakażenia HIV u kobiet w ciąży i w rezultacie zmniejszenia ryzyka przeniesienia wirusa HIV na noworodka, należy brać pod uwagę dane uzyskane w badaniach na zwierzętach oraz dane kliniczne uzyskane u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach z zastosowaniem abakawiru wykazano toksyczne działanie na rozwijające się zarodki i płody u szczurów, ale nie u królików. W badaniach na zwierzętach z zastosowaniem lamiwudyny wykazano zwiększenie częstości wczesnych śmierci zarodków u królików, ale nie u szczurów (patrz punkt 5.3). Substancje czynne produktu Retrikil mogą hamować replikację DNA komórkowego, a abakawir wykazywał działanie rakotwórcze w modelach zwierzęcych (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. U ludzi wykazano przenikanie abakawiru i lamiwudyny przez łożysko.

U kobiet w ciąży leczonych abakawirem, w tym u ponad 800, u których stosowano abakawir w pierwszym trymestrze ciąży i u ponad tysiąca, u których stosowano abakawir w drugim i trzecim trymestrze, nie wykazano wpływu na występowanie wad rozwojowych u płodu ani toksyczności dla płodu/novorodka. U kobiet w ciąży, u których stosowano lamiwudynę, w tym u ponad 1000 w pierwszym trymestrze ciąży i u ponad 1000 w drugim i trzecim trymestrze, nie wykazano wpływu na występowanie wad rozwojowych u płodu ani toksyczności dla płodu/novorodka. Nie ma danych dotyczących stosowania abakawiru i lamiwudyny w czasie ciąży, ale z powyższych danych wynika, że ryzyko wpływu na występowanie wad rozwojowych płodu u ludzi jest znikome.

U pacjentek jednocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby, leczonych produktem leczniczym zawierającym lamiwudynę, takim jak produkt Retrikil, które w trakcie leczenia zaszły w ciążę, należy rozważyć możliwość nawrotu zapalenia wątroby po przerwaniu stosowania lamiwudyny.

Zaburzenia mitochondrialne

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydy 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 u ludzi.

Na podstawie danych od 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% stężenia w surowicy matki) i stopniowo zmniejszają się do poziomów niewykrywalnych, kiedy dzieci karmione piersią osiągają wiek 24 tygodni. Nie ma danych na temat bezpieczeństwa stosowania abakawiru i lamiwudyny u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy.

Zaleca się, żeby matki zakażone wirusem HIV w żadnych okolicznościach nie karmiły piersią, aby uniknąć przeniesienia HIV.

Płodność

W badaniach prowadzonych na zwierzętach wykazano, że ani abakawir, ani lamiwudyna nie mają wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas podejmowania decyzji o prowadzeniu pojazdów i obsługiwanie maszyn należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta oraz możliwe działania niepożądane produktu Retrikil.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane odnotowane dla abakawiru i lamiwudyny były zgodne ze znanymi profilami bezpieczeństwa stosowania abakawiru i lamiwudyny podawanych w postaci oddzielnych produktów. W przypadku wielu z nich nie ma całkowitej pewności co do tego, czy były związane z substancjami czynnymi, z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w terapii zakażenia wirusem HIV, czy też są one wynikiem przebiegu samego procesu chorobowego.

Wiele z reakcji niepożądanych wymienionych w tabeli poniżej występuje często (nudności, wymioty, biegunka, gorączka, letarg, wysypka) u pacjentów nadwrażliwych na abakawir. Z tego powodu pacjentów z jakimkolwiek z tych objawów należy dokładnie zbadać, czy nie występuje u nich reakcja nadwrażliwości (patrz punkt 4.4). Bardzo rzadko stwierdzano przypadki rumienia wielopostaciowego, zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej martwicy naskórka u pacjentów, u których nie można było wykluczyć reakcji nadwrażliwości na abakawir. W takich przypadkach produkty lecznicze zawierające abakawir należy trwale odstawić.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane uznane za mające co najmniej możliwy związek z działaniem abakawiru lub lamiwudyny są wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do <1/10), niezbyt często (>1/1000 do <1/100), rzadko (>1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Układ narządów	Abakawir	Lamiwudyna
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		<i>Niezbyt często:</i> neutropenia i niedokrwistość (obydwie czasami ciężkie), trombocytopenia <i>Bardzo rzadko:</i> aplazja układu czerwokrwinkowego
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Często:</i> nadwrażliwość	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<i>Często:</i> brak łaknienia <i>Bardzo rzadko:</i> kwasica mleczanowa	<i>Bardzo rzadko:</i> kwasica mleczanowa
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Często:</i> bóle głowy	<i>Często:</i> bóle głowy, bezsenność <i>Bardzo rzadko:</i> notowano przypadki neuropatii obwodowej (lub parestezje)
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		<i>Często:</i> kaszel, objawy ze strony nosa
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	<i>Często:</i> nudności, wymioty, biegunka <i>Rzadko:</i> odnotowano zapalenie trzustki, ale związek przyczynowy z abakawirem jest niepewny	<i>Często:</i> nudności, wymioty, bóle brzucha lub skurcze, biegunka <i>Rzadko:</i> zwiększenie aktywności amylazy w surowicy. Notowano przypadki zapalenia trzustki

Układ narządów	Abakawir	Lamiwudyna
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 i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	<i>Często:</i> wysypka, łysienie <i>Rzadko:</i> obrzęk naczyńioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości		<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, zmęczenie	<i>Często:</i> zmęczenie, ogólne złe samopoczucie, gorączka

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość na abakawir

Objawy przedmiotowe i podmiotowe tej reakcji nadwrażliwości są wymienione poniżej. Zostały one zidentyfikowane albo na podstawie badań klinicznych, albo na podstawie danych z nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania po wprowadzeniu produktu do obrotu. Objawy zaobserwowane u **co najmniej 10%** pacjentów z reakcją nadwrażliwości są zaznaczone 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, jednak występowały reakcje bez wysypki lub gorączki. Inne kluczowe objawy obejmują objawy ze strony przewodu pokarmowego, układu oddechowego oraz objawy ogólnoustrojowe, takie jak ospałość i złe samopoczucie.

Skóra

Wysypka (zwykle plamisto-grudkowa lub pokrzywkowa)

Układ pokarmowy

Nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, obrzodzenia w jamie ustnej

Układ oddechowy

Duszność, kaszel, ból gardła, zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych, niewydolność oddechowa

Różne

Gorączka, letarg, złe samopoczucie ogólne, obrzęki, powiększenie węzłów chłonnych, niedociśnienie tętnicze, zapalenie spojówek, reakcje anafilaktyczne

Zaburzenia neurologiczne i psychiczne

Bóle głowy, parestezje

Zaburzenia hematologiczne

Limfopenia

Wątroba i trzustka

Podwyższone wyniki badań czynności wątroby, zapalenie wątroby, niewydolność wątroby

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

Bóle mięśni, rzadko 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 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 przerwaniem leczenia abakawirem, 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).

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby); jednakże czas do ich wystąpienia jest zmienny i mogą one pojawić się 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, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznaną (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pojedynczej dawki dobowej u dzieci i młodzieży pochodzą z badania ARROW (COL105677), w którym 669 zakażonych HIV-1 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 12 miesięcy do ≤ 17 lat) otrzymywało abakawir i lamiwudynę raz lub dwa razy na dobę (patrz punkt 5.1). W tej grupie, 104 zakażonych HIV-1 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, o masie ciała co najmniej 25 kg, otrzymywało abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną w postaci produktu złożonego o ustalonej dawce, podawanego raz na dobę. Nie stwierdzono żadnych dodatkowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, stosujących dawkowanie raz lub dwa razy na dobę w porównaniu do pacjentów dorosłych.

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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie odnotowano żadnych specyficznych objawów przedmiotowych i podmiotowych po przedawkowaniu abakawiru lub lamiwudyny, z wyjątkiem tych, które są wymieniane jako objawy niepożądane.

W przypadku przedawkowania należy obserwować, czy nie wystąpią u pacjenta objawy zatrucia (patrz punkt 4.8), a w razie konieczności należy wdrożyć standardowe leczenie objawowe. Ponieważ lamiwudyna poddaje się dializie, zastosowanie hemodializy może okazać się skuteczne w przypadku jej przedawkowania, nie zostało to jednak zbadane. Nie wiadomo, czy abakawir może zostać usunięty z organizmu w wyniku dializy otrzewnowej lub hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego: produkty złożone zawierające leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażenia HIV; 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 metabolizowane kolejno przez kinazy wewnątrzkomórkowe do odpowiednich 5'-trifosforanów (TP), które są aktywnymi postaciami tych leków. Trifosforan lamiwudyny i trifosforan karbowiru (aktywna trifosforanowa postać abakawiru) są substratami i kompetywnymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (RT) HIV. Jednak główne działanie przeciwwirusowe polega na włączaniu się postaci monofosforanowej w łańcuch DNA wirusa, co prowadzi do zakończenia replikacji. Trifosforany abakawiru i lamiwudyny wykazują znacząco mniejsze powinowactwo do polimeraz DNA w komórkach 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 wyizolowanych klinicznie szczepów HIV w różnych rodzajach komórek, w tym w liniach przekształconych komórek T, linii pochodnych monocytów (makrofagów) oraz pierwotnych hodowli aktywowanych limfocytów krwi obwodowej (PBLs, *peripheral blood lymphocytes*) i monocytów (makrofagów). Stężenie leku konieczne do zmniejszenia replikacji wirusa o 50% (EC₅₀) lub stężenie hamujące 50% (IC₅₀) było różne w zależności od wirusa i rodzaju komórki gospodarza.

Średnie wartości EC₅₀ abakawiru w stosunku do laboratoryjnych szczepów HIV-IIIB i HIV-1HXB2 mieściły się w przedziale od 1,4 do 5,8 μM. Wartości mediany lub średniej EC₅₀ dla lamiwudyny w stosunku do laboratoryjnych szczepów HIV-1 mieściły się w przedziale od 0,007 do 2,3 μM. Średnie wartości EC₅₀ w stosunku do laboratoryjnych szczepów HIV-2 (LAV2 i EHO) mieściły się w przedziale od 1,57 do 7,5 μM dla abakawiru i od 0,16 do 0,15 μM dla lamiwudyny.

Wartości EC₅₀ dla abakawiru w stosunku do podtypów (A-G) grupy M HIV-1 mieściły się w przedziale od 0,002 do 1,179 μM, w stosunku do grupy O od 0,022 do 1,21 μM, a w stosunku do izolatów HIV-2 od 0,024 do 0,49 μM. W przypadku lamiwudyny, wartości EC₅₀ w stosunku do

podtypów (A-G) HIV-1 mieściły się w przedziale od 0,001 do 0,170 μM , w stosunku do grupy O od 0,030 do 0,160 μM , a w stosunku do izolatów HIV-2 od 0,002 do 0,120 μM w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej.

Próbki HIV-1 pobrane przed leczeniem od pacjentów wcześniej nieleczonych, bez substytucji aminokwasowych związanych z opornością, oceniano przy użyciu testu wielocyklowego Virco Antivirogram™ (n=92 z COL40263) lub testu jednocyklowego Monogram Biosciences PhenoSense (n=138 z ESS30009)™. Uzyskano z nich mediany wartości EC_{50} abakawiru równe 0,912 μM (zakres: 0,493 do 5,017 μM) i 1,26 μM (zakres: 0,72 do 1,91 μM) oraz mediany wartości EC_{50} lamiwudyny równe 0,429 μM (zakres: 0,200 do 2,007 μM) i 2,38 μM (zakres: 1,37 do 3,68 μM).

Fenotypowe analizy wrażliwości szczepów wyizolowanych klinicznie od pacjentów wcześniej nieleczonych przeciwretrowirusowo z podtypami nie-B grupy M HIV-1 przeprowadzono w trzech badaniach. W każdym z tych badań stwierdzono, że wszystkie wirusy były w pełni wrażliwe zarówno na abakawir, jak i na lamiwudynę; w jednym z tych badań oceniano 104 izolaty obejmujące podtypy A i A1 (n=26), C (n=1), D (n=66) i krążące formy rekombinowane (ang. *circulating recombinant forms*, CRFs) AD (n=9), CD (n=1) i złożone rekombinanty międzypodtypowe (ang. *complex inter-subtype recombinant*) cpx (n=1). W drugim badaniu oceniano 18 izolatów obejmujących podtyp G (n=14) i CRF_Ag (n=4) z Nigerii, a w trzecim badaniu - sześć izolatów (n=4 CRF_AG, n=1 A i n=1 podtyp 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) wyizolowane u 37 nieleczonych wcześniej pacjentów w Afryce i Azji były wrażliwe na abakawir (krotność zmiany $\text{IC}_{50} < 2,5$) i lamiwudynę (krotność zmiany $\text{IC}_{50} < 3,0$), z wyjątkiem dwóch izolatów CRF02_AG z krotnością zmiany 2,9 i 3,4 dla abakawiru. Szczepy grupy O wyizolowane u pacjentów nieleczonych wcześniej przeciwretrowirusowo, badane na działanie lamiwudyny, wykazywały dużą wrażliwość.

Połączenie abakawiru z lamiwudyną wykazywało działanie przeciwwirusowe w hodowlach komórkowych przeciw izolatom podtypu nie-B i izolatom HIV-2 z równoważnym działaniem przeciwwirusowym jak dla izolatów podtypu B.

Oporność

Oporność in vivo

Oporne na abakawir szczepy HIV-1 zostały wyodrębnione *in vitro* w dzikim szczepie HIV-1 (HXB2) i są związane ze specyficznymi zmianami genetycznymi w regionie kodującym odwrotnej transkryptazy RT (kodony M184V, K65R, L74V i Y115). Selekcjonowanie dla mutacji M184V występowało w pierwszej kolejności i skutkowało dwukrotnym zwiększeniem IC_{50} . Dalsze pasażowanie w warunkach zwiększanej stężenia leku powodowało selekcjonowanie podwójnych mutantów RT 65R/184V i 74V/184V lub potrójnego mutantu RT 74V/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-krotne) opornych na lamiwudynę i dochodzi do szybkiego selekcjonowania mutacji RT M184I lub V. Wartość IC_{50} dla dzikiego wirusa HXB2 wynosi 0,24 do 0,6 μM , podczas gdy IC_{50} 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 leczonych schematami przeciwwirusowymi zawierającymi lamiwudynę.

W szczepach wyizolowanych od większości pacjentów leczonych przeciwwirusowo bez powodzenia w schemacie zawierającym abakawir, wykazano w podstawowych badaniach klinicznych albo brak zmian związanych z NRTI w porównaniu do wartości początkowych (45%), albo wyselekcjonowanie tylko mutacji M184V lub M184I (45%). Całkowita częstość wyselekcjonowania mutacji M184V lub M184I była wysoka (54%), a mniej częsta była selekcja mutacji L74V (5%), K65R (1%) i Y115F (1%) (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 ¹	Abakawir + lamiwudyna + NNRTI	Abakawir + lamiwudyna + PI (lub PI + rytonawir)	Razem
Liczba pacjentów	282	1094	909	2285
Liczba niepowodzeń wirusologicznych	43	90	158	306
Liczba genotypów podczas leczenia	40 (100%)	51 (100%)	141 (100%)	232 (100%)
K65R	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
L74V	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
Y115F	0	2 (4%)	0	2 (1%)
M184V/I	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
TAMs³	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir jest produktem złożonym zawierającym stałe dawki lamiwudyny i zydowudyny.
2. W tym trzy niepowodzenia niewirusologiczne i cztery 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 w schematach zawierających abakawir bez zydowudyny (0/127), ale były selekcjonowane w schematach zawierających abakawir i analog tymidyny zydowudynę (22/86, 26%).

Oporność in vivo (pacjenci, którzy byli wcześniej leczeni)

Warianty M184V lub M184I powstają u pacjentów zakażonych HIV-1 leczonych schematami przeciwretrowirusowymi zawierającymi lamiwudynę i powodują wysoki poziom oporności na lamiwudynę. Z danych uzyskanych *in vitro* wynika, że kontynuacja stosowania lamiwudyny w schemacie leczenia przeciwretrowirusowego mimo pojawienia się mutacji M184V może zapewniać szczytkową aktywność przeciwretrowirusową (prawdopodobnie z powodu osłabionej żywotności wirusa). Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie zostało ustalone. Z uwagi na bardzo ograniczoną liczbę dostępnych danych klinicznych nie można wyciągnąć wiarygodnych wniosków w tej kwestii. Tym niemniej preferowanym rozwiązaniem jest rozpoczęcie leczenia aktywnymi NRTI niż utrzymywanie leczenia lamiwudyną. Utrzymywanie leczenia lamiwudyną, mimo pojawienia się mutacji M184V, można rozważyć jedynie w przypadku braku dostępnych innych aktywnych NRTI.

Klinicznie istotne zmniejszenie wrażliwości na abakawir wykazano w szczepach wyizolowanych u leczonych wcześniej pacjentów z niekontrolowaną replikacją wirusa opornego na inne inhibitory nukleozydowe. W metaanalizie pięciu badań klinicznych, w których abakawir był dodany w celu zintensyfikowania leczenia, u 123 spośród 166 pacjentów (74%) występowała mutacja M184V/I, u 50 (30%) - T215Y/F, 45 (27%) - M41L, 30 (18%) - K70R i 25 (15%) - D67N. Mutacja K65R nie występowała, a mutacje L74V i Y115F były niezbyt częste ($\leq 3\%$). W modelach regresji logistycznej dla wartości prognostycznej genotypu [dostosowanej do wartości początkowej HIV-1 RNA (vRNA) w osoczu, liczby komórek CD⁺, liczby i czasu trwania wcześniejszych terapii przeciwretrowirusowych] wykazano, że występowanie 3 lub więcej mutacji warunkujących oporność na NRTI wiązała się ze zmniejszoną odpowiedzią w 4. tygodniu ($p=0,015$) lub 4 lub więcej mutacji

średnio w 24. tygodniu ($p \leq 0,012$). Ponadto wprowadzenie aminokwasu w pozycji 69 lub mutacja Q151M, zwykle znajdująca w połączeniu z A62V, V75I, F77L i F116Y, powodują wysoki poziom oporności na abakawir.

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

Oporność fenotypowa i oporność krzyżowa

Aby wystąpiła oporność fenotypowa na abakawir, konieczna jest mutacja M184V z co najmniej jedną, inną mutacją wyselekcjonowaną przez abakawir lub mutacja M185V z licznymi TAM. Fenotypowa oporność krzyżowa na inne NRTI z mutacją wyłącznie M184V lub M184I jest ograniczona. Zydowudyna, dydanozyna, stawudyna i tenofovir zachowują swoje działanie przeciwretrowirusowe na takich wariantów HIV-1. Występowanie mutacji M184V razem z K65R prowadzi do powstania oporności krzyżowej na abakawir, tenofovir, dydanozynę i lamiwudynę. Występowanie mutacji M184V wraz z Y115F powoduje oporność krzyżową na abakawir, dydanozynę i lamiwudynę. Dzięki łatwo dostępnym algorytmom interpretacji genotypowej oporności na leki i dostępnymi komercyjnie testom wrażliwości określono punkty odcięcia dla zmniejszenia działania abakawiru i lamiwudyny jako odrębnych leków. Wartości te umożliwiają przewidywanie skuteczności, częściowej skuteczności lub oporności na podstawie bezpośredniego pomiaru wrażliwości albo wyliczenie fenotypu oporności HIV-1 na podstawie genotypu wirusowego. Właściwe zastosowanie abakawiru i lamiwudyny można ustalać na podstawie tych zalecanych obecnie algorytmów oporności.

Krzyżowa oporność na abakawir lub lamiwudynę i leki przeciwretrowirusowe z innych klas (np. inhibitory proteazy lub nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy) jest mało prawdopodobna.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną zgodnie ze schematem dawkowania raz na dobę opiera się głównie na czterech badaniach przeprowadzonych u pacjentów nieleczonych wcześniej przeciwretrowirusowo: CNA30021, EPZ104057 (badanie HEAT), ACTG5202 i CNA109586 (badanie ASSERT), oraz dwóch badaniach u pacjentów wcześniej leczonych CAL30001 i ESS30008.

Pacjenci wcześniej nieleczeni przeciwretrowirusowo

Skojarzenie abakawiru z lamiwudyną podawanych raz na dobę było oceniane w 48-tygodniowym wielośrodkowym badaniu kontrolowanym z podwójnie ślepą próbą (CNA30021) u 770 dorosłych zakażonych HIV, wcześniej nieleczonych przeciwretrowirusowo. Byli to głównie pacjenci z bezobjawowym przebiegiem zakażenia HIV (grupa A według CDC). Zostali oni losowo przydzieleni do grupy otrzymującej abakawir (ABC) w dawce 600 mg raz na dobę lub 300 mg dwa razy na dobę, w skojarzeniu z lamiwudyną w dawce 300 mg raz na dobę i efawirenzem w dawce 600 mg raz na dobę. Wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Wynik skuteczności w 48. tygodniu badania CNA30021 w stosunku do wartości początkowych w grupach HIV-1 RNA i CD4 (ITTe TLOVR pacjenci wcześniej nieleczeni ART)

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

W obu schematach leczenia obserwowano podobną skuteczność kliniczną (wartość estymowana dla różnicy schematów leczenia: -1,7, 95% CI -8,4, 4,9). Na podstawie tych wyników można wnioskować, że z 95% pewnością rzeczywista różnica nie jest większa niż 8,4% na korzyść schematu z dawkowaniem dwa razy na dobę. Potencjalna różnica jest wystarczająco mała, aby wyciągnąć ogólny wniosek, że abakawir dawkowany raz na dobę ma nie mniejszą skuteczność niż abakawir podawany dwa razy na dobę.

Występowała także, ogółem niska częstość niepowodzeń wirusologicznych (miano wirusa >50 kopii/ml) zarówno w grupie leczenia z dawkowaniem raz na dobę, jak i w grupie z dawkowaniem dwa razy na dobę (odpowiednio 10% i 8%). W małej liczbie próbek do analiz genotypowych występowała tendencja w kierunku zwiększonej częstości mutacji związanych z NRTI w schemacie dawkowania raz na dobę w porównaniu z dawkowaniem abakawiru dwa razy na dobę. Z uwagi na ograniczoną liczbę danych w tym badaniu nie można na ich podstawie wyciągnąć jednoznacznych wniosków.

Dane są sprzeczne w niektórych badaniach porównawczych dotyczących leczenia skojarzonego abakawirem z lamiwudyną, takich jak HEAT, ACTG5202 i ASSERT:

Wieloośrodkowe, trwające 96 tygodni badanie EPZ104057 (badanie HEAT) było randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo. 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), każdego z produktów podawanego raz na dobę w skojarzeniu z lopinawirem z rytonawirem (LPV + r, 800 mg + 200 mg) u wcześniej nieleczonych, dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV. Podstawowa analiza skuteczności została przeprowadzona w 48. tygodniu, z kontynuacją badania do 96. tygodnia, i wykazała co najmniej równoważność leczenia. Wyniki podsumowano poniżej:

**Odpowiedź wirusologiczna na podstawie HIV-1 RNA w osoczu <50 kopii/ml
Analiza ITT populacji narażonej na lek, M=F, z uwzględnieniem zmiany leczenia**

Odpowiedź wirusologiczna	(ABC + 3TC) + (LPV + r) (N = 343)		(TDF + FTC) + (LPV + r) (N = 345)	
	48. tydzień	96. tydzień	48. tydzień	96. tydzień
Całkowita odpowiedź (podzielona według początkowego HIV-1 RNA)	231/343 (68%)	205/343 (60%)	232/345 (67%)	200/345 (58%)

Odpowiedź w grupie z początkowym HIV-1 RNA <100 000 kopii/ml	134/188 (71%)	118/188 (63%)	141/205 (69%)	119/205 (58%)
Odpowiedź w grupie z początkowym HIV-1 RNA ≥100 000 kopii/ml	97/155 (63%)	87/155 (56%)	91/140 (65%)	81/140 (58%)

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

Badanie ACTG 5202 było wielośrodkowym, randomizowanym badaniem porównawczym z podwójnie ślepą próbą, z zastosowaniem abakawiru z lamiwudyną lub emtrycytabiny z tenofowirem w skojarzeniu z podawaniem w próbie otwartej efawirenu lub atazanawiru z rytonawirem wcześniej nieleczonym pacjentom zakażonym HIV-1. Podczas badań przesiewowych pacjentów podzielono według stężeń HIV-1 RNA w osoczu <100 000 i ≥100 000 kopii/ml.

Pośrednia analiza ACTG 5202 wykazała, że stosowanie abakawiru z lamiwudyną wiązało się ze statystycznie istotnym, większym ryzykiem niepowodzenia wirusologicznego w porównaniu z podawaniem emtrycytabiny z tenofowirem (definiowane jako miano wirusa >1000 kopii/ml w lub po 16. tygodniu i przed 24. tygodniem lub stężenie HIV RNA >200 kopii/ml w lub po 24. tygodniu) u pacjentów z mianem wirusa ≥100 000 kopii/ml w badaniach przesiewowych (szacowany wskaźnik ryzyka: 2,33, 95% CI: 1,46, 3,72, p=0,0003). Komisja monitorująca bezpieczeństwo danych (DSMB, Data Safety Monitoring Board) zaleciła, aby rozważono zmianę leczenia u wszystkich pacjentów w grupie z wysokim mianem wirusa z powodu obserwowanych różnic w skuteczności. Pacjenci z grupy o niskim mianem wirusa pozostali w badaniu, a ich leczenie pozostało niejawne („zaślepienie”).

Analiza danych uzyskanych od pacjentów z grupy o niskim mianem wirusa wykazała w podstawowych składowych nukleozydowych brak widocznych różnic w odsetkach pacjentów bez niepowodzenia wirusologicznego w 96. tygodniu. Wyniki przedstawiono poniżej:

- 88,3% leczonych ABC + 3TC i 90,3% leczonych TDF +FTC w skojarzeniu z atazanawirem z 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%;

W wielośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniu CNA 109586 (badanie ASSERT), dotyczącym 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 zefawirenzem (EFV, 600 mg) u dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, wcześniej nieleczonych przeciwwretrowirusowo, u których nie stwierdzono allelu HLA-B*5701. Podsumowanie wyników wirusologicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

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

	(ABC + 3TC) + EFV (N = 192)	(TDF + FTC) + EFV (N = 193)
Odpowiedź całkowita	114/192 (59%)	137/193 (71%)
Odpowiedź w grupie z początkowym HIV RNA <100 000 kopii/ml	61/95 (64%)	62/83 (75%)
Odpowiedź w grupie z początkowym HIV RNA ≥100 000 kopii/ml	53/97 (55%)	75/110 (68%)

W 48. tygodniu obserwowano mniejszą częstość 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 przeciwretrowirusowo

Dane z dwóch badań, CAL30001 I ESS30008 wykazały, że u pacjentów wcześniej leczonych przeciwretrowirusowo, abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną raz na dobę wykazuje podobną skuteczność wirusologiczną jak abakawir 300 mg dwa razy na dobę z lamiwudyną 300 mg raz na dobę lub 150 mg dwa razy na dobę.

W badaniu CAL 300001, 182 pacjentów wcześniej leczonych przeciwretrowirusowo bez powodzenia zostało randomizowanych i otrzymało leczenie albo abakawirem w skojarzeniu z lamiwudyną raz na dobę albo abakawirem dwa razy na dobę oraz lamiwudyną 300 mg raz na dobę razem z tenofowirem i IP lub NNRTI przez 48 tygodni. Obserwowano podobne zmniejszenie RNA HIV-1, mierzonego jako różnica średniego i początkowego pola pod krzywą, co wskazuje, że grupa otrzymująca abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną była nie gorsza (non-inferior) niż grupa otrzymująca abakawir z lamiwudyną dwa razy na dobę (odpowiednio: AAUCMB, $-1,65 \log_{10}$ kopii/ml i $-1,83 \log_{10}$ kopii/ml; 95% CI $-0,13, 0,38$). Odsetek pacjentów z RNA HIV-1 <50 kopii/ml (50% i 47%) i <400 kopii/ml (54% i 57%) w 48 tygodniu był także podobny w każdej z grup (populacja ITT). Jednak ze względu na fakt, że do badania włączono jedynie pacjentów o umiarkowanym doświadczeniu leczenia przeciwretrowirusowego, oraz że w grupach występowały różne początkowe miana wirusa, wyniki badania należy interpretować z dużą ostrożnością.

W badaniu ESS30008, 260 pacjentów z supresją wirusa, leczonych pierwotnie według schematu zawierającego abakawir 300 mg i lamiwudynę 150 mg, obydwa podawane dwa razy na dobę z IP lub NNRTI, przydzielono losowo do grupy z kontynuacją tego schematu lub do grupy ze zmianą leczenia na produkt złożony zawierający abakawir z lamiwudyną i IP lub NNRTI przez 48 tygodni. Wyniki w 48. tygodniu wskazują, że w grupie otrzymującej produkt złożony zawierający abakawir z lamiwudyną obserwowano podobną (nie mniejszą) odpowiedź wirusologiczną jak w grupie otrzymującej abakawir i lamiwudynę, na podstawie odsetka pacjentów z RNA HFV-1 <50 kopii/ml (odpowiednio 90% i 85%, 95% CI 2,7; 13,5).

Wynik czułości genotypowej (GSS, ang. *genotype sensitivity score*) nie został określony przez podmiot odpowiedzialny dla skojarzenia abakawiru z lamiwudyną. Odsetki pacjentów wcześniej leczonych w badaniu CAL30001 z HFV-1 RNA <50 kopii/ml w 48. tygodniu, w zależności od wyniku czułości genotypowej w zoptymalizowanym leczeniu podstawowym (OBT, ang. *optimised background therapy*) zostały przedstawione w tabeli. Oceniono również wpływ na odpowiedź głównych mutacji zdefiniowanych przez IAS-USA dla abakawiru lub lamiwudyny oraz początkowych mutacji związanych z opornością na wiele NRTI. Wartość GSS uzyskano z raportów Monogram, w których wrażliwy wirus miał przypisane wartości '1-4' w zależności od liczby leków w schemacie, a wirus o zmniejszonej wrażliwości miał przypisaną wartość '0'. Wyniki czułości genotypowej nie były określone dla wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia. Pacjenci w ramionach badania z abakawirem stosowanym raz na dobę i dwa razy na dobę w CAL30001 w podobnym odsetku osiągnęli wyniki <2 lub ≥ 2 i z powodzeniem uzyskiwali supresję wirusa <50 kopii/ml w 48. tygodniu.

Odsetki pacjentów w badaniu CAL30001 z <50 kopii/ml w 48. tygodniu w zależności od wyniku czułości genotypowej w OBT i początkowej liczby mutacji

	ABC + 3TC (stałe skojarzenie dawek) raz na dobę (n=94)				ABC 2 razy na dobę + 3TC raz na dobę (n=88)
	Liczba początkowych mutacji ¹				
Wynik czułości genotypowej w OBT	Wszystkie	0-1	2-5	6+	Wszystkie
≤ 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%)
Wszystkie	47/94 (50%)	30/94 (32%)	17/94 (18%)	0	41/88 (47%)

¹ 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 uzyskano podczas badania przesiewowego lub przed rozpoczęciem leczenia, tylko od części pacjentów, jak również od tych pacjentów, którzy spełnili kryteria dla niepowodzenia leczenia. W poniższej tabeli zestawiono dane od części pacjentów dostępne w CNA30021, ale należy je interpretować ostrożnie. Wskaźniki wrażliwości na leki były przydzielone dla genotypów wirusowych od każdego z pacjentów z zastosowaniem algorytmu ANRS 2009 oporności genotypowej HFV-1 na leki. Każdy z leków, na który wirus był wrażliwy otrzymywał wskaźnik 1, a leki, dla których algorytm ANRS przewidywał oporność, miały przypisywaną wartość „0”.

Odsetki pacjentów w badaniu CAL30021 z <50 kopii/ml w 48. tygodniu w zależności od wyniku czułości genotypowej w OBT i początkowej liczby mutacji

	ABC raz na dobę + 3TC raz na dobę + EFV raz na dobę (n=384)				ABC 2 razy na dobę 3TC raz na dobę EFV raz na dobę (n=386)
	Początkowa liczba mutacji ¹				
Wynik czułości 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%)
Wszystkie	60/125 (48%)	59/125 (47%)	1/125 (<1%)	0	60/120 (50%)

¹ Główne mutacje zdefiniowane przez IAS-USA (grudzień 2009) dla abakawiru lub lamiwudyny.

Dzieci i młodzież

Porównanie schematów dawkowania abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną, podawanych raz na dobę i dwa razy na dobę, przeprowadzono w ramach wieloośrodkowego, randomizowanego badania kontrolowanego u zakażonych HIV pacjentów z populacji dzieci i młodzieży. Do badania ARROW (COL 105677) 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 (leczenie przeciwretrowirusowe zakażeń HIV u niemowląt i dzieci, 2006). Po 36 tygodniach stosowania schematu dawkowania obejmującego abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną dwa razy na dobę, 669 kwalifikujących się pacjentów zostało przydzielonych losowo do grupy kontynuującej leczenie abakawirem w skojarzeniu z lamiwudyną według schematu dawkowania dwa razy na dobę lub grupy, w której zmieniono dawkowanie na stosowanie raz na dobę, przez co najmniej 96 tygodni. W obrębie tej grupy, 104 pacjentów o masie ciała co najmniej 25 kg otrzymywało 600 mg abakawiru i 300 mg lamiwudyny w postaci preparatu złożonego o ustalonej dawce, podawanego raz na dobę, z medianą czasu ekspozycji wynoszącą 596 dni.

Spośród 669 pacjentów przyporządkowanych losowo w tym badaniu (w wieku od 12 miesięcy do <17 lat), wykazano nie mniejszą skuteczność leczenia w grupie, w której zastosowano abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną raz na dobę niż w grupie stosującej abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną dwa razy na dobę, zgodnie z określonym marginesem równoważności -12%, dla pierwszorzędnego punktu końcowego w postaci osiągnięcia <80 kopii/ml w 48. tygodniu, jak i w 96. tygodniu (drugorzędowy punkt końcowy) oraz dla pozostałych badanych stężeń progowych (<200 kopii/ml, <400 kopii/ml, <1000 kopii/ml), których wszystkie wyniki znalazły się w marginesie równoważności. Analiza podgrup w zakresie różnorodności grup stosujących schemat raz na dobę w porównaniu z dawkowaniem dwa razy na dobę, wykazała brak istotnego wpływu płci, wieku lub miana wirusa w momencie randomizacji. Wyniki końcowe potwierdziły równoważność niezależnie od metody analizowania danych.

Wśród 104 pacjentów otrzymujących produkt złożony abakawiru z lamiwudyną, w tym pacjentów o masie ciała pomiędzy 40 kg i 25 kg, supresja wirusa była podobna.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tabletka złożona z abakawiru i lamiwudyny (FDC) wykazała biorównoważność z lamiwudyną i abakawirem podawanymi oddzielnie. Zostało to wykazane w badaniu z podaniem jednej dawki, w 3 różnych połączeniach FDC (na czczo) versus 2×300 mg tabletki abakawiru i 2×150 mg tabletki lamiwudyny (na czczo) versus FDC podawane z dietą bogatobiałkową u zdrowych ochotników ($n = 30$). Po podaniu na czczo nie obserwowano znaczących różnic przedłużonego wchłaniania, co określono na podstawie pomiaru pola pod krzywą stężenie leku w osoczu – czas (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 niezależnie od posiłków. Właściwości farmakokinetyczne abakawiru i lamiwudyny są opisane poniżej.

Wchłanianie

Abakawir i lamiwudyna wchłaniają się szybko i dobrze z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym. Całkowita biodostępność abakawiru i lamiwudyny w postaci doustnej u dorosłych wynosi odpowiednio około 83% i 80-85%. Średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku (t_{max}) wynosi odpowiednio dla abakawiru i lamiwudyny 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%) i średnie (CV) AUC_{∞} wynosi 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21%). Po podaniu wielokrotnych dawek doustnych lamiwudyny 300 mg raz na dobę przez 7 dni średnie (CV) w stanie stacjonarnym C_{max} wynosi 2,04 $\mu\text{g/ml}$ (26%) i średnie (CV) AUC_{24} wynosi 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21%).

Dystrybucja

Badania po podaniu dożylnym wykazały, że średnia objętość dystrybucji abakawiru i lamiwudyny wynosi odpowiednio 0,8 i 1,3 l/kg. Badania wiązania z białkami osocza *in vitro* wskazują, że abakawir w stężeniu terapeutycznym wiąże się słabo lub umiarkowanie z białkami osocza u ludzi (~49%). Lamiwudyna w dawkach wyższych niż terapeutyczne charakteryzuje 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 lekami w mechanizmie wypierania 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 mieści się w przedziale 30-44%. 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 μM . Średni stosunek stężenia lamiwudyny w PMR i w surowicy po upływie 2-4 godzin od ich doustnego podania, wynosił około 12%. Rzeczywista wielkość przenikania lamiwudyny do OUN i jej wpływ na skuteczność kliniczną nie są znane.

Metabolizm

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie, a około 2% podanej dawki leku jest wydalane w postaci nie zmienionej przez nerki. Metabolizm leku u ludzi odbywa się głównie z udziałem dehydrogenazy alkoholowej i mechanizmu glukuronidacji, w którym powstaje kwas 5'-karboksylowy i 5'-glukuronid, stanowiące około 66% dawki. Te metabolity są wydalane z moczem.

Metabolizm ma niewielki udział w procesach eliminacji lamiwudyny. Lamiwudyna jest wydalana głównie w postaci nie zmienionej przez nerki. Prawdopodobieństwo interakcji lamiwudyny z innymi lekami na poziomie metabolicznym jest małe z powodu niewielkiego metabolizmu w wątrobie (5-10%).

Eliminacja

Średni okres półtrwania abakawiru w osoczu wynosi około 1,5 godz. Po wielokrotnym podaniu doustnym abakawiru w dawce 300 mg dwa razy na dobę nie stwierdzono znaczącej kumulacji leku. Eliminacja abakawiru odbywa się poprzez metabolizm wątrobowy, a następnie wydalanie

metabolitów głównie z moczem. Metabolity i abakawir w postaci niezmienionej wydalone z moczem stanowią około 83% podanej dawki abakawiru, pozostała część jest wydalana z kałem.

Obserwowany okres półtrwania lamiwudyny w fazie eliminacji wynosi 5 do 7 godzin. Średni ogólnoustrojowy klirens lamiwudyny wynosi około 0,32 l/h/kg, z przewagą klirensu nerkowego (>70%) zachodzącego z udziałem aktywnego transportu kationowego. W badaniach u pacjentów z niewydolnością nerek wykazano, że wydalanie lamiwudyny zmienia się w przypadku zaburzenia czynności nerek. Nie zaleca się stosowania produktu Retrikil u pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min, ponieważ nie ma możliwości koniecznego dostosowania 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 tylko jedną dawką 300 mg przyjętą 24 godziny przed okresem pobierania próbek, średnia geometryczna końcowego wewnątrzkomórkowego okresu półtrwania trójfosforanu karbowiru w stanie stacjonarnym wynosiło 20,6 godziny w porównaniu do średniej geometrycznej okresu półtrwania abakawiru w osoczu wynoszącej 2,6 godziny. W skrzyżowanym badaniu u 27 pacjentów zakażonych HIV, wewnątrzkomórkowe narażenie 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. U pacjentów otrzymujących 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 skrzyżowanym badaniu u 60 zdrowych ochotników, wartości wewnątrzkomórkowych parametrów farmakokinetycznych lamiwudyny-TP były podobne ($AUC_{24,ss}$ i $C_{max24,ss}$) lub mniejsze ($C_{trough} - 24\%$) dla lamiwudyny w dawce 300 mg podawanej raz na dobę w porównaniu do lamiwudyny dawkowanej 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 połączenia podawanego raz na dobę wykazano w podstawowym badaniu klinicznym (CNA30021, patrz: Doświadczenia kliniczne).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Dane farmakokinetyczne uzyskano osobno dla abakawiru i lamiwudyny.

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie. Farmakokinetykę abakawiru przebadano u pacjentów z lekkim zaburzeniem czynności wątroby (wskaźnik Child-Pugh 5-6) otrzymujących pojedynczą dawkę 600 mg abakawiru; mediana (zakres) wartości AUC wyniosła 24,1 (10,4 do 54,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Analiza wyników pokazała, że średnie zwiększenie AUC abakawiru (90% CI) było 1,89-krotne [1,32; 2,70], a okresu półtrwania w fazie eliminacji - 1,58-krotne [1,22; 2,04]. Nie ma jednoznacznych zaleceń dotyczących zmniejszenia dawek abakawiru u pacjentów z lekkim zaburzeniem czynności wątroby, ze względu na znaczną zmienność ekspozycji na abakawir w tej grupie pacjentów.

Dane uzyskane od pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby wykazały, że farmakokinetyka lamiwudyny nie ulega znaczącym zmianom w przypadku zaburzonej czynności wątroby.

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

Zaburzenia czynności nerek

Dane farmakokinetyczne uzyskano osobno dla abakawiru i lamiwudyny. Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie, a około 2% podanej dawki leku jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Farmakokinetyka abakawiru u pacjentów w końcowym stadium niewydolności nerek jest podobna do obserwowanej u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Badania z lamiwudyną wykazały, że stężenie w osoczu (AUC) zwiększa się u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek z powodu zmniejszonego klirensu. Nie zaleca się stosowania produktu Retrikil

u pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min, ponieważ nie ma możliwości koniecznego dostosowania dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Abakawir jest szybko i dobrze wchłaniany u dzieci po podaniu w postaci doustnej. Z badań farmakokinetycznych u dzieci wynika, że dawkowanie raz na dobę pozwala osiągnąć wartość AUC₂₄ równoważną uzyskanej po zastosowaniu tej samej całkowitej dawki dobowej w postaciach 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. Jednakże, badania farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży z zastosowaniem tabletek wykazały, że dawkowanie raz na dobę pozwala osiągnąć wartość AUC₂₄ równoważną 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 *in vivo* testu mikrojądrowego u szczurów, nie są dostępne wyniki badań dotyczące stosowania skojarzonej terapii abakawirem i lamiwudyną u zwierząt.

Działanie mutagenne i rakotwórcze

Ani abakawir, ani lamiwudyna nie wykazują działania mutagennego w testach bakteryjnych, jednak podobnie jak inne analogi nukleozydów, hamują one replikację DNA komórkowego *in vitro* na komórkach ssaków, takich jak test na komórkach chłoniaka u myszy. Wyniki *in vivo* testu mikrojądrowego u szczurów, u których zastosowano abakawir w połączeniu z lamiwudyną były negatywne.

W przeprowadzonych badaniach *in vivo* lamiwudyna nie wykazywała genotoksyczności w dawkach, po których jej stężenie w osoczu przekracza ponad 40-50-krotnie stężenia kliniczne. Abakawir ma słabą zdolność powodowania uszkodzeń chromosomów w zastosowanych wysokich stężeniach zarówno w testach *in vitro* jak i *in vivo*.

Nie było wykonywane badanie dotyczące działania rakotwórczego abakawiru i lamiwudyny podawanych w skojarzeniu. W badaniach długoterminowych dotyczących rakotwórczości po podaniu doustnym, przeprowadzonych na myszach i szczurach, nie stwierdzono działania rakotwórczego lamiwudyny. Badania rakotwórczości przeprowadzone 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 i w gruczole tarczowym u samców szczurów oraz w wątrobie, pęcherzu moczowym, węzłach chłonnych i w tkance podskórnej u samic.

Większość tych nowotworów występowała po najwyższych dawkach abakawiru 330 mg/kg mc./dobę u myszy i 600 mg/kg mc./dobę u szczurów. Wyjątkiem był nowotwór napletka, który występował po dawce 110 mg/kg mc. u myszy. Ogólnoustrojowa ekspozycja u myszy i szczurów, która nie wywoływała tych działań była od 3 do 7 razy większa, niż występująca u ludzi podczas leczenia. Chociaż znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane, dane te sugerują, że potencjalne korzyści kliniczne przeważają nad ryzykiem działań rakotwórczych u ludzi.

Toksyczność powtarzanych dawek

W badaniach toksyczności abakawir powodował zwiększenie masy wątroby u szczurów i małp. Kliniczne znaczenie tych wyników nie jest znane. Nie ma danych z badań klinicznych, że abakawir jest hepatotoksyczny. Ponadto nie obserwowano u ludzi autoindukcji metabolizmu abakawiru ani indukcji metabolizmu innych produktów leczniczych metabolizowanych w wątrobie.

Obserwowano lekkie zmiany degeneracyjne w mięśniu sercowym myszy i szczurów po podawaniu abakawiru przez 2 lata. Ogólnoustrojowa ekspozycja na lek była od 7 do 24 razy większa niż ta, której można się spodziewać u ludzi. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie zostało określone.

Toksyczność dotycząca rozrodczości

W badaniach wpływu toksyczności leków na rozrodczość zwierząt wykazano, że lamiwudyna i abakawir przenikają przez łożysko.

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego lamiwudyny, były jednak sygnały o większej częstości występowania martwych płodów w badaniu na królikach, u których narażenie ogólnoustrojowe było stosunkowo niskie, w porównaniu z uzyskiwanym u ludzi. Nie stwierdzono takiego działania u szczurów, nawet przy wysokim narażeniu ogólnoustrojowym. Abakawir wykazuje toksyczne działanie na rozwijający się zarodek oraz płód u szczurów, ale nie wykazuje takiej toksyczności u królików. Obejmuje ona zmniejszenie masy ciała płodu, obrzęk płodu oraz wzrost częstości występowania zmian szkieletowych (wad rozwojowych szkieletu) i wczesnych wewnątrzmacicznych zgonów płodu oraz zwiększenie liczby martwych urodzeń. Nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków odnośnie teratogennego działania abakawiru ze względu na toksyczność w okresie zarodkowo-płodowym.

Badania wpływu na płodność u szczurów wykazały, że abakawir nie wykazuje takiego działania 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 (typu A)

Powidon K 90 (E 1201)

Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka tabletki

Hypromelozę cP5 (E464)

Makrogol 400 (E1521)

Tytanu dwutlenek (E171)

Lak żółcieni pomarańczowej (E110)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

Butelki

Po pierwszym otwarciu: wykazano stabilność chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną przez 30 dni w temperaturze poniżej 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Butelki

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu – patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe, nieprzezroczyste blistry z folii aluminiowej i PVC/PE/PVDC, zawierające 30 tabletek.
Białe plastikowe butelki HDPE z białą plastikową (PP) nakrętką, zawierające 30 tabletek.
Opakowania zbiorcze zawierające 90 tabletek (3 opakowania po 30 sztuk) w białych, nieprzezroczystych blistrach z folii aluminiowej i 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

Alvogen IPCo S.àr.l.
5 Rue Heienhaff
1736 Senningerberg
Luksemburg

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23647

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 grudnia 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.12.2018