

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Abacavir + Lamivudine Accord, 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 na tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Pomarańczowe, powlekane tabletki, w kształcie podobnym do kapsułki. Wymiary tabletki to: 19,4 mm x 10,4 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Abacavir+Lamivudine Accord jest wskazany do stosowania 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 u każdego pacjenta zakażonego wirusem HIV, niezależnie od pochodzenia rasowego, należy przeprowadzić badanie przesiewowe w kierunku nosicielstwa allelu HLA-B*5701 (patrz punkt 4.4). Abakawiru nie należy stosować u pacjentów będących nosicielami allelu HLA-B*5701.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien zlecać lekarz posiadający doświadczenie w prowadzeniu pacjentów zakażonych wirusem HIV.

Dawkowanie

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

Zalecana dawka produktu leczniczego Abacavir+Lamivudine Accord to jedna tabletki raz na dobę.

Dzieci o masie ciała poniżej 25 kg:

Produktu leczniczego Abacavir+Lamivudine Accord nie należy podawać dzieciom o masie ciała poniżej 25 kg, ponieważ tabletki zawiera ustaloną dawkę, która nie może być zmniejszona.

Produkt leczniczy Abacavir+Lamivudine Accord jest produktem złożonym i nie należy go przepisywać pacjentom, u których jest konieczne dostosowywanie dawek poszczególnych

składników. W przypadkach, kiedy wskazane jest odstawienie lub modyfikacja dawki jednej z substancji czynnych, dostępne są oddzielne produkty zawierające abakawir lub lamiwudynę. W takich przypadkach lekarz powinien zapoznać się z charakterystyką danego produktu leczniczego.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie są obecnie dostępne dane farmakokinetyczne dotyczące osób w wieku powyżej 65 lat. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności w tej grupie wiekowej z powodu zmian związanych z wiekiem, np. osłabieniem czynności nerek i zmianą parametrów hematologicznych.

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy Abacavir+Lamivudine Accord nie jest zalecany u pacjentów z klirensiem < 30 mL/min. (patrz punkt 5.2). Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Jednakże, ekspozycja na lamiwudynę jest znacząco zwiększona u pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie. Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w związku z czym nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Abacavir+Lamivudine Accord, o ile nie zostanie uznany za niezbędny. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (5-6 punktów w skali Child-Pugh) zaleca się ścisłą obserwację obejmującą, jeżeli to możliwe, kontrolę stężeń abakawiru w osoczu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Abacavir+Lamivudine Accord u dzieci o masie ciała poniżej 25 kg.

Obecnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, nie można jednak sformułować żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Abacavir+Lamivudine Accord 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 punkcie uwzględniono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące abakawiru i lamiwudyny.

Brak innych środków ostrożności i ostrzeżeń dotyczących produktu leczniczego Abacavir+Lamivudine Accord.

Mimo iż udowodniono, że skuteczna supresja wirusa dzięki leczeniu przeciwwirusowemu znacząco redukuje ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy stosować środki ostrożności dotyczące zapobiegania przeniesieniu zakażenia, zgodne z wytycznymi krajowymi.

Reakcje nadwrażliwości (patrz także punkt 4.8)

Stosowanie abakawiru związane jest z ryzykiem wystąpienia reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.8) charakteryzujących się wystąpieniem gorączki i/lub wysypki oraz innych objawów wskazujących na zmiany wielonarządowe. W przypadku abakawiru obserwowano reakcje nadwrażliwości, przy czym niektóre z nich były zagrażające życiu oraz w rzadkich przypadkach, prowadziły do zgonu, o ile nie były odpowiednio leczone.

Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na abakawir jest wysokie u pacjentów będących nosicielami allelu HLA-B*5701. Jednakże reakcje nadwrażliwości na abakawir zgłaszano rzadziej u pacjentów niebędących nosicielami tego allelu.

W związku z tym należy postępować zgodnie z poniższymi zaleceniami:

- Przed rozpoczęciem leczenia należy zawsze udokumentować status nosicielstwa HLA-B*5701.
- Nigdy nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Abacavir+Lamivudine Accord u pacjentów z dodatnim statusem HLA-B*5701, ani u pacjentów z ujemnym statusem HLA-B*5701, u których podejrzewano reakcję nadwrażliwości na abakawir podczas wcześniejszego leczenia z zastosowaniem tej substancji czynnej (np. Ziagen, Trizivir, Triumeq).
- W razie podejrzenia reakcji nadwrażliwości **produkt leczniczy Abacavir+Lamivudine Accord należy niezwłocznie odstawić**, nawet u pacjentów bez allelu HLA-B*5701. Zbyt późne odstawienie produktu leczniczego Abacavir+Lamivudine Accord po wystąpieniu nadwrażliwości może doprowadzić do reakcji zagrażającej życiu.
- Po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Abacavir+Lamivudine Accord w związku z podejrzeniem reakcji nadwrażliwości, **pacjent nie może już nigdy przyjmować produktu leczniczego Abacavir+Lamivudine Accord ani żadnych innych produktów leczniczych zawierających abakawir (np. Ziagen, Trizivir, Triumeq).**
- Ponowne podanie produktów zawierających abakawir po podejrzeniu wystąpienia reakcji nadwrażliwości na abakawir może doprowadzić do szybkiego nawrotu objawów w ciągu kilku godzin. Nawrót ten jest zwykle cięższy niż reakcja początkowa i może wystąpić zagrażające życiu niedociśnienie i zgon.
- W celu uniknięcia ponownego przyjęcia abakawiru, pacjentów, u których podejrzewano wystąpienie reakcji nadwrażliwości, należy poinstruować o konieczności wyrzucenia pozostałych tabletek produktu leczniczego Abacavir+Lamivudine Accord.
- **Opis kliniczny reakcji nadwrażliwości na abakawir**

Reakcje nadwrażliwości na abakawir zostały dobrze scharakteryzowane w badaniach klinicznych oraz w okresie obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu. Objawy zwykle występowały w ciągu pierwszych sześciu tygodni (średni czas do ich wystąpienia: 11 dni) od rozpoczęcia leczenia abakawirem, **choć reakcje te mogą wystąpić w dowolnym momencie leczenia.**

Niemal wszystkie reakcje nadwrażliwości na abakawir przebiegają z gorączką i/lub wysypką. Inne objawy przedmiotowe i podmiotowe, które obserwowano w ramach reakcji nadwrażliwości na abakawir, opisano szczegółowo w punkcie 4.8 (Opis wybranych działań niepożądanych), w tym 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, oskrzeli lub gardła), bądź zapalenia żołądka i jelit.**

Objawy dotyczące reakcji nadwrażliwości nasilają się w miarę kontynuacji leczenia i mogą zagrażać życiu. Objawy zwykle ustępują po odstawieniu abakawiru.

Rzadko, u pacjentów, którzy przerwali stosowanie abakawiru z powodów 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 stosowanie abakawiru u tych pacjentów należy rozpoczynać w placówce, w której dostępna jest natychmiastowa pomoc medyczna.

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

Notowano przypadki zapalenia trzustki, jednakże związek przyczynowo-skutkowy z lamiwudyną i abakawirem jest niepewny.

Ryzyko niepowodzenia wirusologicznego

- Terapia trzema nukleozydami: istnieją doniesienia na temat wysokiej częstości niepowodzeń wirusologicznych oraz powstania oporności na wczesnym etapie, kiedy abakawir i lamiwudynę podawano w skojarzeniu z fumaranem dizoproksylu tenofowiru w pojedynczej dawce dobowej.
- Ryzyko niepowodzenia wirusologicznego podczas stosowania produktu leczniczego Abacavir+Lamivudine Accord może być wyższe niż w przypadku innych opcji terapeutycznych (patrz punkt 5.1).

Choroby wątroby

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Abacavir+Lamivudine Accord u pacjentów z istotnymi współistniejącymi chorobami wątroby. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Abacavir+Lamivudine Accord u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, częściej występują zaburzenia czynności tego narządu w trakcie skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i należy ich monitorować zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami. W przypadku dowodów świadczących o nasileniu zaburzeń czynności wątroby u tych pacjentów należy koniecznie rozważyć przerwanie lub 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 przeciwretrowirusowemu, występuje zwiększone zagrożenie ciężkimi i potencjalnie śmiertelnymi reakcjami niepożądanymi ze strony wątroby. W przypadku jednoczesnego leczenia przeciwretrowirusowego zapalenia wątroby typu B lub C należy zapoznać się również z odpowiednimi informacjami dotyczącymi stosowanych produktów leczniczych.

Jeśli lamivudyna stosowana jest jednocześnie w leczeniu zakażenia wirusem HIV oraz wirusem zapalenia wątroby typu B (ang. hepatitis B virus – HBV), dodatkowe informacje związane ze stosowaniem lamivudyny w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B można znaleźć w charakterystykach produktów leczniczych zawierających lamivudynę, wskazanych w leczeniu HBV.

W razie przerwania stosowania produktu leczniczego Abacavir+Lamivudine Accord, u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem wirusem HBV, zaleca się okresową kontrolę zarówno wyników badań czynności wątroby oraz markerów replikacji wirusa HBV, ponieważ odstawienie lamivudyny może doprowadzić do nagłego zaostrzenia zapalenia wątroby (patrz charakterystyki produktów leczniczych zawierających lamivudynę, wskazanych do stosowania 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. Istnieją doniesienia na temat zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt niezakażonych wirusem HIV, narażonych w okresie *życia płodowego* i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Głównymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zaburzenia hematologiczne (niedokrwistość, neutropenia) oraz zaburzenia metaboliczne (hiperlaktatemia, hiperlipazemia). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (hipertonia, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wnioski 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. Wnioski te nie stanowią podstawy do zmiany aktualnych krajowych zaleceń dotyczących stosowania leczenia przeciwwirusowego u kobiet w ciąży, w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki na dziecko.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności w momencie rozpoczęcia złożonej terapii przeciwwirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) może dojść do wystąpienia reakcji zapalnej na niepowodujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, co może doprowadzić do wystąpienia ciężkich stanów klinicznych lub nasilenia objawów. Zazwyczaj reakcje takie obserwowano w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy po rozpoczęciu złożonej terapii przeciwwirusowej. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane przez wirus cytomegalii, uogólnione i (lub) ogniskowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. (często określane jako PCP). Wszelkie objawy stanu zapalnego należy ocenić i w razie konieczności należy wdrożyć leczenie. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (np. choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w warunkach reaktywacji immunologicznej; jednakże czas do wystąpienia objawów jest zmienny, a zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem glikokortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), o przypadkach martwicy kości donoszono zwłaszcza u pacjentów w zaawansowanym stadium infekcji HIV i (lub) poddanych długotrwałemu skojarzonemu leczeniu przeciwwirusowemu (CART). Pacjentów należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku bólu i sztywności stawów lub trudności z poruszaniem się.

Zakażenia oportunistyczne

Pacjentów należy poinformować, że produkt leczniczy Abacavir+Lamivudine Accord lub inne leki przeciwwirusowe nie powodują wyleczenia z zakażenia wirusem HIV oraz że nadal mogą u nich wystąpić zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania zakażenia wirusem HIV. W związku z tym pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną ze strony lekarzy posiadających doświadczenie w zakresie leczenia chorób związanych z zakażeniem HIV.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Mimo że dostępne dane z badań klinicznych i obserwacyjnych abakawiru wykazują niespójne wyniki, kilka badań sugeruje zwiększone ryzyko badań sercowo-naczyniowych (zwłaszcza zawału mięśnia sercowego) u pacjentów leczonych abakawirem. W związku z tym przepisując produkt leczniczy Abacavir+Lamivudine Accord, należy podjąć działania w celu zminimalizowania wszystkich czynników ryzyka, które można zmodyfikować (np. palenie tytoniu, nadciśnienie i hiperlipidemia).

Ponadto w przypadku leczenia pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym należy rozważyć alternatywne opcje leczenia w stosunku do schematu leczenia zawierającego abakawir.

Podawanie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z klirensiem kreatyniny od 30 do 49 ml/min, przyjmujących produkt Abacavir+Lamivudine Accord, może wystąpić od 1,6 do 3,3-krotnie zwiększona ekspozycja (AUC) na lamiwudynę w porównaniu do pacjentów z klirensiem kreatyniny ≥ 50 ml/min. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa, pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych badań porównujących stosowanie produktu Abacavir+Lamivudine Accord i jego poszczególnych składników oddzielnie u pacjentów z klirensiem kreatyniny od 30 do 49 ml/min, u których dostosowano dawkę lamiwudyny. Podczas pierwotnych badań rejestracyjnych lamiwudyny skojarzonej z zydowudyną, zwiększona ekspozycja na lamiwudynę była powiązana z większym odsetkiem toksycznego wpływu na krew (neutropenią i niedokrwistością), chociaż przerwanie leczenia spowodowane neutropenią lub niedokrwistością miało miejsce u <1% pacjentów. Mogą wystąpić inne działania niepożądane związane z lamiwudyną (takie jak zaburzenia żołądkowojelitowe i zaburzenia czynności wątroby).

Pacjentów przyjmujących produkt Abacavir+Lamivudine Accord u których klirens kreatyniny utrzymuje się na poziomie 30- 49 ml/min, należy monitorować w celu wykrycia działań niepożądanych związanych z lamiwudyną, zwłaszcza toksycznego wpływu na krew. W przypadku wystąpienia bądź nasilenia objawów neutropenii lub niedokrwistości, wskazane jest dostosowanie dawki lamiwudyny, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami, co nie jest możliwe przy zastosowaniu produktu Abacavir+Lamivudine Accord. Należy przerwać stosowanie produktu Abacavir+Lamivudine Accord i ustalić schemat leczenia opierając się o jego poszczególne składniki.

Interakcje z innymi lekami

Produktu leczniczego Abacavir+Lamivudine Accord nie należy stosować z innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę lub emtrycytabinę.

Nie zaleca się stosowania lamiwudyny w skojarzeniu z kladrybiną (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Abacavir+Lamivudine Accord zawiera barwnik azowy, żółcień pomarańczową (E110), który może powodować reakcje alergiczne.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt leczniczy Abacavir+Lamivudine Accord zawiera abakawir i lamiwudynę. W związku z tym wszystkie interakcje zidentyfikowane dla tych dwóch substancji czynnych są także właściwe dla produktu leczniczego Abacavir+Lamivudine Accord. Badania kliniczne nie wykazały istotnych klinicznie interakcji pomiędzy abakawirem i lamiwudyną.

Abakawir jest metabolizowany przez enzymy glukuronylotransferazy UDP (UDP-glucuronyltransferase – UGT) oraz dehydrogenazę alkoholową; jednoczesne podawanie induktorów lub inhibitorów enzymów UGT lub związków eliminowanych przez dehydrogenazę alkoholową może zmienić ekspozycję na abakawir. Lamiwudyna wydalana jest z moczem. W czynnym wydalaniu lamiwudyny przez nerki z moczem pośredniczą transportery kationów organicznych (organic cation transporters – OCTs); podanie lamiwudyny jednocześnie z inhibitorami OCT może zwiększyć ekspozycję na lamiwudynę.

Abakawir i lamiwudyna nie są w istotnym stopniu metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 (np. CYP 3A4, CYP 2C9 lub CYP 2D6) ani nie mogą pobudzać tego układu enzymów. Lamiwudyna nie hamuje enzymów cytochromu P450. Abakawir wykazuje ograniczone możliwości hamowania procesów metabolicznych z udziałem enzymu CYP 3A4. Badania in vitro wykazały, że abakawir nie hamuje enzymów CYP 2C9 ani CYP 2D6 oraz że może hamować cytochrom P450 1A1 (CYP 1A1). W związku z tym jest małe potencjalne ryzyko interakcji z przeciwwretrowirusowymi inhibitorami proteazy, nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy oraz innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez główne enzymy P450.

Produktu leczniczego Abacavir+Lamivudine Accord nie należy stosować z innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę (patrz punkt 4.4).

Poniższej listy interakcji nie należy uważać za wyczerpującą, jednakże jest ona reprezentatywna dla badanych grup leków.

Leki według grupy terapeutycznej	Interakcja Zmiana średniej geometrycznej (%) (możliwy mechanizm)	Zalecenia dotyczące równoczesnego podawania
LEKI PRZECIWRWIRUSOWE		
Dydanozyna/abakawir	Nie badano interakcji.	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
Dydanozyna/lamiwudyna	Nie badano interakcji.	
Zydowudyna/abakawir	Nie badano interakcji.	
Zydowudyna/lamiwudyna Zydowudyna: 300 mg w dawce pojedynczej Lamiwudyna: 150 mg w dawce pojedynczej	Lamiwudyna: AUC ↔ Zydowudyna: AUC ↔	
Emtrycytabina/lamiwudyna		W związku z podobieństwami produktu leczniczego Abacavir+Lamivudine Accord nie należy podawać jednocześnie z innymi analogami cytydyny, np. emtrycytabiną.
LEKI PRZECIWXAKAŻNE		
Trimetoprim/sulfametoksazol (kotrymoksazol)/abakawir	Nie badano interakcji.	Nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu leczniczego Abacavir+Lamivudine Accord.
Trimetoprim/sulfametoksazol (kotrymoksazol)/lamiwudyna (160 mg/800 mg raz na dobę)	Lamiwudyna: AUC ↑40% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoksazol: AUC ↔	

przez 5 dni/ 300 mg w dawce pojedynczej)	(hamowanie transportera kationów organicznych)	Jeśli wskazane jest jednoczesne stosowanie kotrymoksazolu, należy obserwować u pacjenta objawy kliniczne. Stosowanie dużych dawek trimetoprimu z sulfametoksazolem w leczeniu zapalenia płuc wywołanego <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) oraz toksoplazmozy nie były badane, więc należy go unikać.
LEKI PRZECIWPŁĄTKOWE		
Ryfampicyna/abakawir	Nie badano interakcji. Możliwość niewielkiego zmniejszenia stężeń abakawiru w osoczu w wyniku indukcji UGT.	Brak wystarczających danych do sformułowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawki.
Ryfampicyna/lamiwudyna	Nie badano interakcji.	
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Fenobarbital/abakawir	Nie badano interakcji. Możliwość niewielkiego zmniejszenia stężeń abakawiru w osoczu w wyniku indukcji UGT.	Brak wystarczających danych do sformułowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawki.
Fenobarbital/lamiwudyna	Nie badano interakcji.	
Fenytoina/abakawir	Nie badano interakcji. Możliwość niewielkiego zmniejszenia stężeń abakawiru w osoczu w wyniku indukcji UGT.	Brak wystarczających danych do sformułowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawki. Należy kontrolować stężenie fenytoiny.
Fenytoina/lamiwudyna	Nie badano interakcji.	
LEKI PRZECIWHISTAMINOWE (ANTAGONIŚCI RECEPTORA HISTAMINOWEGO H2)		
Ranitydyna/abakawir	Nie badano interakcji.	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
Ranitydyna/lamiwudyna	Nie badano interakcji. Klinicznie istotne interakcje są mało prawdopodobne. Ranitydyna jest tylko częściowo eliminowana przez system transportu kationów organicznych w nerkach.	
Cymetydyna/abakawir	Nie badano interakcji.	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
Cymetydyna/lamiwudyna	Nie badano interakcji. Klinicznie istotne interakcje są mało prawdopodobne. Cymetydyna jest tylko częściowo eliminowana przez system transportu kationów organicznych w nerkach.	

LEKI CYTOTOKSYCZNE		
Kladrybina/lamiwudyna	Nie badano interakcji. W warunkach <i>in vitro</i> lamiwudyna hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację kladrybiny, co w warunkach klinicznych może prowadzić do utraty skuteczności kladrybiny stosowanej w skojarzeniu. Niektóre objawy kliniczne potwierdzają także możliwość występowania interakcji pomiędzy lamiwudyną i kladrybiną.	W związku z tym nie zaleca się stosowania lamiwudyny w skojarzeniu z kladrybiną (patrz punkt 4.4).
OPIOIDY		
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 _{max} ↓35% Metadon: CL/F ↑22%	Nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu leczniczego Abacavir+Lamivudine Accord.
Metadon/lamiwudyna	Nie badano interakcji.	Modyfikacja dawki metadonu mało prawdopodobna u większości pacjentów; niekiedy może być konieczne ponowne dostosowanie dawki metadonu.
RETINOIDY		
Retinoidy (np. izotretynoina)/abakawir	Nie badano interakcji. Możliwa interakcja biorąc pod uwagę wspólny szlak eliminacji za pośrednictwem dehydrogenazy alkoholowej.	Brak wystarczających danych do sformułowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawki.
Retinoidy (np. izotretynoina)/lamiwudyna Brak badań dotyczących interakcji.	Nie badano interakcji.	
RÓŻNE		
Etanol/abakawir (0,7 g/kg mc. w dawce pojedynczej/600 mg w dawce pojedynczej)	Abakawir: AUC ↑41% Etanol: AUC ↔ (hamowanie dehydrogenazy alkoholowej)	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
Etanol/lamiwudyna	Nie badano interakcji.	
Roztwór sorbitolu (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) / lamiwudyna	Pojedyncza dawka lamiwudyny w postaci roztworu doustnego 300 mg Lamiwudyna: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Jeśli to możliwe, należy unikać długotrwałego skojarzonego stosowania produktu Abacavir+Lamivudine Accord z produktami leczniczymi zawierającymi sorbitol lub inne osmotycznie działające poliole lub alkohole cukrowe (np. ksylitol, mannitol, laktytol,

		maltytol). Należy rozważyć częstsze oznaczanie miana HIV-1, w sytuacjach, gdy nie można uniknąć długotrwałego podawania skojarzonego.
Riocyguat i abakawir	Riocyguat ↑ W warunkach in vitro abakawir hamuje enzym CYP 1A1. Jednoczesne podanie pojedynczej dawki riocyguatu (0,5 mg) pacjentom zakażonym HIV, przyjmującym w skojarzeniu abakawir, dolutegrawir i lamiwudynę (w dawce 600 mg/50 mg/300 mg raz na dobę), powodowało około 3-krotne zwiększenie AUC _(0-∞) riocyguatu, w porównaniu do historycznych wartości AUC _(0-∞) riocyguatu, zgłaszanych u osób zdrowych	Może być konieczne zmniejszenie dawki riocyguatu. W celu sprawdzenia zaleceń dotyczących dawkowania riocyguatu, należy zapoznać się informacją o tym leku.

Skróty: ↑ = zwiększenie; ↓ = zmniejszenie; ↔ = brak znaczącej zmiany; AUC = pole pod krzywą zmian stężenia w czasie; C_{max} = maksymalne obserwowane stężenie; CL/F = widoczny klirens po podaniu doustnym

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Generalnie podejmując decyzję o zastosowaniu środków przeciwretrowirusowych w leczeniu zakażenia HIV u kobiet w ciąży i, w konsekwencji, w profilaktyce wertykalnej transmisji wirusa HIV z matki na noworodka, należy uwzględnić dane zebrane w badaniach prowadzonych na zwierzętach oraz dane kliniczne uzyskane u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach dotyczących abakawiru wykazano toksyczne działanie na rozwijające się zarodki i płody u szczurów, ale nie u królików. Badania na zwierzętach dotyczące lamiwudyny wykazały wzrost obumierania zarodków we wczesnym okresie ciąży u królików, ale nie u szczurów (patrz punkt 5.3). Substancje czynne produktu leczniczego Abacavir+Lamivudine Accord mogą hamować replikację DNA komórkowego, a abakawir wykazywał działanie rakotwórcze w modelach zwierzęcych (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. Wykazano, że u ludzi dochodzi do przenikania 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 1000, u których stosowano abakawir w drugim i trzecim trymestrze i nie wykazano wpływu na płód/novorodka i występowanie wad wrodzonych. U kobiet w ciąży leczonych lamiwudyną, w tym u ponad 1000 w pierwszym trymestrze ciąży i u ponad 1000 w drugim i trzecim trymestrze nie wykazano wpływu na płód/novorodka i występowanie wad wrodzonych. Nie są dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Abacavir+Lamivudine Accord u kobiet w ciąży, jednakże biorąc pod uwagę powyższe dane prawdopodobieństwo wywoływania wad wrodzonych u ludzi jest niewielkie.

W przypadku pacjentek z jednoczesnym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby, które leczone są produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę, np. Abacavir+Lamivudine Accord, które w trakcie leczenia zaszły w ciążę, należy uwzględnić możliwość nawrotu zapalenia wątroby po przerwaniu stosowania lamiwudyny.

Zaburzenia czynności mitochondriów

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydów w różnym stopniu powodują uszkodzenie mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt niezakażonych wirusem HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Abakawir oraz jego metabolity przenikają do mleka samic szczurów. Abakawir jest także wydzielany do mleka matki.

Na podstawie danych dotyczących ponad 200 par matka-dziecko leczonych z powodu HIV ustalono, że stężenia lamiwudyny w surowicy niemowląt karmionych piersią przez matki leczone z powodu zakażenia wirusem HIV są bardzo niskie (<4% stężenia w surowicy matki) i stopniowo maleją do poziomów niewykrywalnych, kiedy karmione piersią niemowlęta skończą 24. tydzień życia. Nie są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania abakawiru i lamiwudyny u dzieci poniżej 3. miesiąca życia.

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV w żadnych okolicznościach nie karmiły niemowląt piersią, w celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały, że ani abakawir, ani lamiwudyna nie wpływają 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 uwzględnić stan kliniczny pacjenta i profil działań niepożądanych produktu leczniczego Abacavir+Lamivudine Accord.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane, o których donoszono w przypadku produktu leczniczego Abacavir+Lamivudine Accord, są zgodne ze znanymi profilami bezpieczeństwa stosowania abakawiru i lamiwudyny, podawanych w postaci oddzielnych produktów. W przypadku wielu tych reakcji niepożądanych pozostaje niejasne, czy są one związane z substancjami czynnymi, szeroką gamą innych produktów leczniczych stosowanych w terapii zakażenia wirusem HIV, czy też wynikają one z przebiegu samego procesu chorobowego.

Wiele z reakcji niepożądanych wymienionych w tabeli poniżej występuje często (nudności, wymioty, biegunka, gorączka, letarg, wysypka) u pacjentów z nadwrażliwością na abakawir. W związku z tym pacjentów z jakimkolwiek z tych objawów należy dokładnie zbadać, czy nie występuje u nich reakcja nadwrażliwości (patrz punkt 4.4). Bardzo rzadkie przypadki rumienia wielopostaciowego, zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka obserwowano u pacjentów,

u których nie można było wykluczyć reakcji nadwrażliwości na abakawir. W takich przypadkach należy na stałe odstawić produkty lecznicze zawierające abakawir.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane uznawane za co najmniej prawdopodobnie związane z abakawirem lub lamiwudyną wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. Częstość występowania określono w następujący sposób: 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), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Abakawir	Lamiwudyna
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		<i>Niezbyt często:</i> neutropenia i niedokrwistość (obydwie czasami ciężkie), trombocytopenia <i>Bardzo rzadko:</i> wybiórcza aplazja czerwonych krwinek
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> ból głowy	<i>Często:</i> ból głowy, bezsenność <i>Bardzo rzadko:</i> zgłaszano przypadki neuropatii obwodowej (lub parestezji)
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 trzustki, jednakże związek przyczynowo-skutkowy z terapią abakawirem jest niepewny	<i>Często:</i> nudności, wymioty, bóle lub skurcze brzucha, biegunka <i>Rzadko:</i> zwiększenie aktywności amylazy 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 i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	<i>Często:</i> wysypka, łysienie <i>Rzadko:</i> obrzęk naczyń naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe 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, 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. Zidentyfikowano je w badaniach klinicznych lub w trakcie działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii po wprowadzeniu produktu do obrotu. Objawy zaobserwowane **u co najmniej 10% pacjentów** z reakcją nadwrażliwości wyróżniono pogrubioną czcionką.

Niemalże u wszystkich pacjentów z reakcją nadwrażliwości wystąpi gorączka i (lub) wysypka (zazwyczaj grudkowo-plamista lub pokrzywkowa), jako część zespołu chorobowego, jednakże występowały reakcje przebiegające bez wysypki lub gorączki. Innymi kluczowymi objawami są objawy ze strony układu pokarmowego, oddechowego lub objawy ogólnoustrojowe, np. letarg i złe samopoczucie.

Skóra **Wysypka** (zwykle grudkowo-plamista lub pokrzywkowa)

Układ pokarmowy **Nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha**, owrzodzenie jamy ustnej

Układ oddechowy **Duszność, kaszel**, ból gardła, zespół ostrej niewydolności oddechowej u dorosłych, niewydolność oddechowa

Inne **Gorączka, letarg, złe samopoczucie**, obrzęk, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, niedociśnienie, zapalenie spojówek, anafilaksja

Zaburzenia neurologiczne

/psychiczne **Ból głowy**, parestezja

Zaburzenia hematologiczne Limfopenia

Wątroba/trzustka **Podwyższone wyniki testów czynności wątroby**, zapalenie wątroby, niewydolność wątroby

Mięśnie i szkielet **Ból mięśni**, rzadko rozpad tkanki mięśniowej, ból stawów, podwyższone stężenie fosfokinazy kreatynowej

Układ moczowy Podwyższone stężenie kreatyniny, niewydolność nerek

Objawy związane z reakcją nadwrażliwości nasilają się w przypadku kontynuowania leczenia i mogą zagrażać życiu oraz rzadko, prowadzić do zgonu.

Ponowne podanie abakawiru po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na abakawir prowadzi do szybkiego nawrotu objawów w ciągu kilku godzin. Nawrót reakcji nadwrażliwości zwykle ma cięższy przebieg niż reakcja początkowa i może obejmować zagrażające życiu niedociśnienie i zgon. Podobne reakcje występowały także niezbyt często po ponownym rozpoczęciu stosowania abakawiru u pacjentów, u których wystąpił tylko jeden z głównych objawów nadwrażliwości (patrz wyżej) przed przerwaniem stosowania abakawiru; bardzo rzadko obserwowano je także u pacjentów, którzy ponownie rozpoczęli stosowanie terapii bez wcześniejszych objawów reakcji nadwrażliwości (tj. pacjentów, których uznano wcześniej 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 wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności w momencie rozpoczęcia skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego może dojść do wystąpienia reakcji zapalnej na niepowodujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (np. choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w warunkach rekonstrukcji immunologicznej; 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, w zaawansowanym stadium infekcji HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania dawkowania raz na dobę u dzieci i młodzieży pochodzą z badania ARROW (COL105677), w którym 669 pediatrycznych pacjentów zakażonych HIV-1 (w wieku od 12 miesięcy do ≤ 17 lat) otrzymywało abakawir i lamiwudynę raz lub dwa razy na dobę (patrz punkt 5.1). W obrębie tej grupy, 104 pediatrycznych pacjentów zakażonych HIV-1 o masie ciała co najmniej 25 kg otrzymywało abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną raz na dobę. U dzieci i młodzieży otrzymujących dawkę raz lub dwa razy na dobę nie zaobserwowano innych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania w porównaniu do osób 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
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie odnotowano żadnych specyficznych objawów przedmiotowych ani podmiotowych po ostrym przedawkowaniu abakawiru lub lamiwudyny, poza tymi, które są wymieniane jako objawy niepożądane.

W przypadku przedawkowania pacjenta należy obserwować pod kątem oznak toksyczności (patrz punkt 4.8), a w razie konieczności należy zastosować standardowe leczenie objawowe. Ponieważ lamiwudynę można usunąć za pomocą hemodializy, w leczeniu przedawkowania można zastosować ciągłą hemodializę, chociaż nie prowadzono badań na ten temat. Nie wiadomo, czy abakawir można usunąć drogą dializy otrzewnowej lub hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania wewnętrznego, kombinacje leków przeciwwirusowych stosowanych w zakażeniach HIV. Kod ATC: J05AR02.

Mechanizm działania

Abakawir i lamiwudyna to nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (*nucleoside reverse transcriptase inhibitors – NRTIs*) oraz silne i selektywne inhibitory replikacji wirusa HIV-1 i HIV-2 (LAV2 i EHO). Zarówno abakawir, jak i lamiwudyna, są metabolizowane sekwencyjnie przez kinazy wewnątrzkomórkowe do odpowiednich 5'-trójfosforanów (TP) będących grupami czynnymi. Lamiwudyna-TP i karbowir-TP (czynna trójfosforanowa postać abakawiru) stanowią substraty i są zarazem kompetycyjnymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (RT) wirusa HIV. Jednakże ich główna aktywność przeciwwirusowa polega na włączeniu postaci monofosforanowej do łańcucha DNA wirusa, co prowadzi do przerwania łańcucha. Trójfosforany abakawiru i lamiwudyny wykazują znacząco słabsze 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 w warunkach *in vitro*

Wykazano, iż zarówno abakawir, jak i lamiwudyna hamują replikację laboratoryjnych oraz klinicznie wyodrębnionych szczepów wirusa HIV w kilku rodzajach komórek, w tym transformowanych linii limfocytów T, linii pochodzących z monocytów (makrofagów) oraz hodowli pierwotnych aktywowanych limfocytów krwi obwodowej (PBLs, ang. *peripheral blood lymphocytes*) i monocytów (makrofagów). Stężenie leku konieczne do zmniejszenia replikacji wirusów o 50% (EC_{50}) lub stężenie hamujące 50% funkcji biologicznych i biochemicznych organizmów (IC_{50}) było różne w zależności od wirusa i typu komórki gospodarza.

Średnie stężenie EC_{50} abakawiru w stosunku do laboratoryjnych szczepów wirusa HIV-1_{IIIB} i HIV-1_{HXB2} zawierało się w zakresie od 1,4 do 5,8 μ M. Mediany lub średnie stężenie EC_{50} lamiwudyny w stosunku do szczepów laboratoryjnych wirusa HIV-1 zawierały się w zakresie od 0,007 do 2,3 μ M. Średnie stężenie EC_{50} w stosunku do szczepów laboratoryjnych wirusa HIV-2 (LAV2 i EHO) zawierało się w zakresie od 1,57 do 7,5 μ M w przypadku abakawiru oraz od 0,16 do 0,51 μ M w przypadku lamiwudyny.

Wartości EC_{50} dla abakawiru wobec podtypów wirusa HIV-1 grupy M (A-G) wynosiły od 0,002 do 1,179 μ M, grupy O od 0,022 do 1,21 μ M oraz izolatów HIV-2 od 0,024 do 0,49 μ M. Wartości EC_{50} dla lamiwudyny wobec podtypów wirusa HIV-1 (A-G) wynosiły od 0,001 do 0,170 μ M, grupy O od 0,030 do 0,160 μ M oraz izolatów HIV-2 od 0,002 do 0,120 μ M w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej.

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

W trzech badaniach przeprowadzono fenotypowe analizy wrażliwości izolatów klinicznych pobranych od pacjentów wcześniej nieleczonych przeciwretrowirusowo z podtypami innymi niż B grupy M wirusa HIV-1. W każdym z badań obserwowano, że wszystkie wirusy były w pełni wrażliwe na abakawir i lamiwudynę; w jednym badaniu analizowano 104 izolaty, które zawierały podtypy A i A1 (n=26), C (n=1), D (n=66) oraz krążące formy rekombinowane (CRFs ang. *circulating recombinant forms*) AD (n=9), CD (n=1), oraz złożone rekombinanty międzypodtypowe_cpx (n=1), w drugim badaniu analizowano 18 izolatów zawierających podtyp G (n=14) i CRF_AG (n=4) z Nigerii, a w

trzecim badaniu analizowano sześć izolatów (n=4 CRF_AG, n=1 A i n=1 nieokreślony) z Abidżanu (Wybrzeże Kości Słoniowej).

Izolaty HIV-1 (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12 i podtyp C lub CRF_AC, n=13) uzyskane od 37 nieleczonych pacjentów z Afryki i z Azji były wrażliwe na abakawir (krotność zmiany $IC_{50} < 2,5$) i na lamiwudynę (krotność zmiany $IC_{50} < 3,0$), z wyjątkiem dwóch szczepów CRF02_AG z krotnością zmiany 2,9 i 3,4 dla abakawiru. Badane na działanie lamiwudyny izolaty grupy O, wyodrębnione od pacjentów nieleczonych wcześniej przeciwretrowirusowo, były wysoce wrażliwe.

W hodowli komórkowej wykazano działanie przeciwwirusowe abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną przeciw izolatom podtypu innego niż B oraz izolatom HIV-2 z równoważnym działaniem przeciwwirusowym jak dla izolatów podtypu B.

Oporność

Oporność in vivo

Oporne na abakawir izolaty HIV-1 zostały wyodrębnione *in vitro* w szczepie HIV-1 typu dzikiego (HXB2) i są związane ze specyficznymi zmianami genotypowymi 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 doprowadziło do wyselekcjonowania podwójnych mutantów RT 65R/184V i 74V/184V lub potrójnego mutantu RT 74V/115Y/184V. Dwie mutacje powodowały 7- lub 8-krotną zmianę wrażliwości na abakawir, a złożenie trzech mutacji było potrzebne do wywołania ponad 8-krotnej zmiany wrażliwości. Pasażowanie z opornym na zydowudynę klinicznym izolatem RTMC również doprowadziło do wyselekcjonowania mutacji 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) przy zwiększeniu stężenia 3TC prowadzi do powstania wirusów wysoce (>100 do >500-krotne) opornych na lamiwudynę i dochodzi do szybkiego wyselekcjonowania mutacji RT M184I lub V. Wartość IC_{50} wirusa HXB2 typu dzikiego wynosi 0,24 do 0,6 μ M, podczas gdy IC_{50} dla HXB2 zawierającego M184V wynosi >100 do 500 μ M.

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 izolatach pochodzących od większości pacjentów leczonych przeciwwirusowo bez powodzenia, których leczono w schemacie zawierającym abakawir, wykazano w podstawowych badaniach klinicznych brak zmian związanych z NRTI w porównaniu do wizyty początkowej (45%) lub 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 tabela poniżej). 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 „on-therapy”	40 (100%)	51 (100%) ²	141 (100%)	232 (100%)
K65R	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
L74V	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
Y115F	0	2 (4%)	0	2 (1%)
M184V/I	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
TAM³	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir jest połączeniem stałych dawek lamiwudyny i zydowudyny.
2. W tym tryb niepowodzenia wirusologiczne i cztery niepotwierdzone niepowodzenia wirusologiczne.
3. Liczba pacjentów z ≥ 1 mutacją analogów tymidyny (TAM, ang. *Thymidine Analogue Mutations*).

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

Oporność in vivo (pacjenci uprzednio leczeni)

Warianty M184V lub M184I powstają u pacjentów zakażonych HIV-1 leczonych schematami przeciwwirusowymi zawierającymi lamiwudynę i powodują wysoki poziom oporności na lamiwudynę. Dane z badań *in vitro* sugerują, że dalsze stosowanie lamiwudyny w schemacie leczenia przeciwretrowirusowego, pomimo wystąpienia mutacji M184V, zapewnia szczątkową aktywność przeciwretrowirusową (prawdopodobnie z powodu osłabionej wirulencji). Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie zostało ustalone. Bardzo ograniczona liczba danych klinicznych uniemożliwia wyciągnięcie wiarygodnych wniosków w tej kwestii. Niemniej jednak należy preferować rozpoczęcie stosowania NRTI niż utrzymywanie leczenia lamiwudyną. Dlatego też utrzymywanie leczenia lamiwudyną pomimo wystąpienia mutacji M184V należy rozważać tylko w przypadku braku dostępności innych aktywnych NRTI.

Znaczące klinicznie zmniejszenie wrażliwości na abakawir wykazano w izolatach pochodzących od leczonych wcześniej pacjentów z niekontrolowaną replikacją wirusów opornych na inne inhibitory nukleozydowe. W metaanalizie pięciu badań klinicznych, w których abakawir dodano 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. Nie występowała mutacja K65R, a mutacje L74V i Y115F były niezbyt częste ($\leq 3\%$). Modelowanie regresją logarymiczną prognostycznej wartości genotypu [skorygowanej o wartość początkową HIV-1 RNA (vRNA) w osoczu, liczbę komórek CD4+, liczbę i czas trwania wcześniejszych kuracji przeciwretrowirusowych] wykazało, że występowanie 3 lub więcej mutacji związanych z opornością na NRTI było związane ze zmniejszoną odpowiedzią w 4. tygodniu ($p=0,015$), bądź co najmniej 4 mutacjami średnio w 24. tygodniu ($p\leq 0,012$). Ponadto kompleks insercyjny w pozycji 69 lub mutacja Q151M, zwykle w powiązaniu z A62V, V751, F77L i F116Y, powoduje 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 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%

Co najmniej cztery mutacje związane z NRTI	28	-0,07	11%
---------------------------------------------------	----	-------	-----

Oporność fenotypowa i oporność krzyżowa

Do wystąpienia oporności fenotypowej na abakawir konieczna jest mutacja M184V z co najmniej jedną inną mutacją wyselekcjonowaną przez abakawir lub M184V z wieloma mutacjami TAM. Fenotypowa oporność krzyżowa na inne NRTI z mutacją wyłącznie M184V lub M184I jest ograniczona. Zydowudyna, dydanozyna, stawudyna i tenofowir zachowują swoje działanie przeciwtretowirusowe wobec takich odmian HIV-1. Występowanie mutacji M184V razem z K65R zwiększa krzyżową oporność na abakawir, tenofowir, dydanozynę i lamiwudynę, a M184V z L74V zwiększa krzyżową oporność na abakawir, dydanozynę i lamiwudynę. Występowanie mutacji M184V razem z Y115F zwiększa krzyżową oporność na abakawir i lamiwudynę. Łatwo dostępne algorytmy interpretacji lekooporności genotypowej i dostępne komercyjnie testy wrażliwości pozwoliły określić kliniczne punkty graniczne dla osłabionego działania abakawiru i lamiwudyny jako odrębnych leków. Można przewidzieć wrażliwość, częściową wrażliwość lub oporność na podstawie bezpośredniego pomiaru wrażliwości albo przez oszacowanie fenotypu oporności HIV-1 na podstawie genotypu wirusa. Właściwe zastosowanie abakawiru i lamiwudyny może zostać wyznaczone za pomocą tych aktualnie zalecanych algorytmów interpretacji oporności.

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

Doświadczenie kliniczne

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

Pacjenci dotychczas nieleczeni przeciwtretowirusowo

Skojarzenie lamiwudyny i abakawiru podawanych raz na dobę zostało uzasadnione wynikami 48-tygodniowego, wieloośrodkowego, kontrolowanego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby (CNA 30021) u 770, nieleczonych wcześniej przeciwtretowirusowo, dorosłych zakażonych wirusem HIV. Byli to głównie pacjenci, u których zakażenie wirusem HIV przebiegało bezobjawowo (stadium A według 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 z podziałem na podgrupy zestawiono w tabeli poniżej:

Wynik dotyczący skuteczności w 48. tygodniu w badaniu CNA30021 w stosunku do wartości początkowych w grupach HIV-1 RNA i CD4 (ITT-E, TLOVR, pacjenci nieleczeni wcześniej przeciwtretowirusowo).

	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 $\geq 100\ 000$ 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-1 RNA o > 1 log lub do < 50 kopii/ml Wszyscy pacjenci	372/384 (97%)	373/386 (97%)

Podobną skuteczność kliniczną (estymacja punktowa dla różnicy schematów leczenia: -1,7; CI 95%: -8,4; 4,9) stwierdzono w obydwu schematach leczenia. Na podstawie tych wyników można wnioskować, że w 95% przedziale ufności rzeczywista różnica w przewodzie nie jest większa niż 8,4% podczas dawkowania dwa razy na dobę. Potencjalna różnica jest zbyt mała, aby wyciągnąć ogólny wniosek, że abakawir podawany raz na dobę ma nie mniejszą skuteczność, niż abakawir podawany dwa razy na dobę.

Występowała także niska ogólna częstość niepowodzeń wirusologicznych (miano wirusa > 50 kopii/ml) w obu leczonych grupach: otrzymujących lek raz i dwa razy na dobę (odpowiednio 10% i 8%). W małej liczbie próbek analizy genotypowej występowała tendencja w kierunku zwiększonej częstości mutacji związanej z lekami NRTI podczas dawkowania raz na dobę w porównaniu z dawkowaniem abakawiru dwa razy na dobę. Ze względu na małą liczbę danych zebranych w tym badaniu nie można na tej podstawie wyciągnąć jednoznacznych wniosków.

Dane z niektórych badań porównawczych dotyczących abakawiru/lamiwudyny, tj. *HEAT*, *ACTG5202* i *ASSERT*, są sprzeczne.

EPZ104057 (badanie HEAT) było 96-tygodniowym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, którego głównym celem była ocena względnej skuteczności abakawiru/lamiwudyny (ABC/3TC; 600 mg/300 mg) i tenofowiru z emtrycytabiną (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), podawanych raz na dobę w skojarzeniu z lopinawirem/rytonawirem (LPV/r, 800 mg/200 mg) u nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV. Główna analiza dotycząca skuteczności została przeprowadzona w 48. tygodniu z kontynuacją badania do 96. tygodnia i wykazała co najmniej równoważność terapii. Wyniki zestawiono poniżej:

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

Odpowiedź wirusologiczna	ABC/3TC +LPV/r (N = 343)		TDF/FTC + LPV/r (N = 345)	
	Tydzień 48	Tydzień 96	Tydzień 48	Tydzień 96
Odpowiedź całkowita (stratyfikacja 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 $\geq 100\ 000$ kopii/ml	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%; CI 95%: -6,63; 7,40).

Badanie ACTG 5202 było wieloośrodkowym, porównawczym, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby dotyczącym abakawiru/lamiwudyny lub emtrycytabiny/tenofowiru w skojarzeniu z, podawanym metodą otwartą, efawirenzem lub atazanawirem/rytonawirem u nieleczonych wcześniej 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 danych zebranych w badaniu ACTG 5202 wykazała, że stosowanie abakawiru/lamiwudyny powiązane było z istotnym statystycznie wyższym ryzykiem niepowodzenia wirusologicznego w porównaniu do stosowania emtrycytabiny/tenofowiru (definiowanego jako wiramia >1000 kopii/ml w lub po 16. tygodniu i przed 24. tygodniem lub HIV-1 RNA >200 kopii/ml w 24. tygodniu lub później) u pacjentów z mianem wirusa na wizycie przesiewowej ≥100 000 kopii/ml (szacowany współczynnik ryzyka: 2,33; CI 95%: 1,46; 3,72, p=0,0003). Z powodu zauważonych różnic w skuteczności komisja ds. monitorowania bezpieczeństwa danych (DSMB, ang. - *Data Safety Monitoring Board*) zaleciła rozważenie zmiany w sposobie leczenia wszystkich pacjentów w grupie o wysokim mianie wirusa. Pacjenci z grupy o niskim mianie wirusa pozostali w badaniu i nie ujawniono, jakie leczenie otrzymują.

Analiza danych uzyskanych od pacjentów z grupy o niskiej wiramii wykazała brak widocznych różnic pomiędzy podstawowymi terapiami nukleozydowymi pod względem odsetka pacjentów bez niepowodzenia wirusologicznego w 96. tygodniu. Wyniki przedstawiono poniżej:

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

W wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniu CNA109586 (badanie ASSERT) dotyczącym abakawiru/lamiwudyny (ABC/3TC; 600 mg/300 mg) i tenofowiru/emtrycytabiny (TDF/FTC, 300 mg/200 mg) każdy z leków stosowano raz na dobę w skojarzeniu z efawirenzem (EFV, 600 mg) u nieleczonych wcześniej przeciwwretrowirusowo dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, u których nie występował allel HLA-B*5701. Wyniki wirusologiczne zestawiono w tabeli poniżej:

Odpowiedź wirusologiczna w 48. tygodniu <50 kopii/ml oceniana w analizie TLOVR, w populacji ITT narażonych 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-1 RNA <100 000 kopii/ml	61/95 (64%)	62/83 (75%)
Odpowiedź w grupie z początkowym HIV-1 RNA ≥100 000 kopii/ml	53/97 (55%)	75/110 (68%)

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

Pacjenci leczeni wcześniej przeciwwretrowirusowo

Dane z dwóch badań: CAL30001 i ESS30008 wykazały, że u leczonych wcześniej pacjentów abakawir/lamiwudyna raz na dobę ma podobną skuteczność wirusologiczną co 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 leczonych wcześniej przeciwwirusowo bez powodzenia, zostało zrandomizowanych i otrzymało abakawir/lamiwudynę raz na dobę lub abakawir 300 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z lamiwudyną 300 mg raz na dobę i tenofowirem oraz IP lub NNRTI przez 48 tygodni. Obserwowano podobną redukcję RNA HIV-1, mierzoną jako różnicę średniego i początkowego pola pod krzywą, wskazującą na to, że grupa otrzymująca abakawir/lamiwudynę była nie gorsza (*non-inferior*) niż grupa otrzymująca abakawir z lamiwudyną dwa razy na dobę (odpowiednio AAUCMB, $-1,65 \log_{10}$ kopii/ml vs. $-1,83 \log_{10}$ kopii/ml; CI 95%: -0,13; 0,38). Odsetek pacjentów z RNA HIV-1 <50 kopii/ml (50% vs. 47%) i <400 kopii/ml (54% vs. 57%) w 48. tygodniu był także podobny w obu grupach (populacja ITT). Jednakże, ponieważ w badaniu udział wzięli tylko pacjenci z umiarkowanymi objawami oraz ze względu na brak równowagi pomiędzy grupami w zakresie początkowej wirerii, wyniki te należy interpretować ostrożnie.

W badaniu ESS30008, 260 pacjentów z supresją wirusologiczną, stosujących leczenie pierwszego rzutu zawierające abakawir 300 mg i lamiwudynę 150 mg, podawane dwa razy na dobę z IP lub NNRTI, zostało randomizowanych do grupy kontynuującej ten schemat lub zmieniającej leczenie na abakawir/lamiwudynę oraz IP lub NNRTI przez 48 tygodni. Wyniki w 48. tygodniu wskazują, że w grupie otrzymującej abakawir/lamiwudynę obserwowano podobną (nie mniejszą) odpowiedź wirusologiczną, jak w grupie otrzymującej abakawir i lamiwudynę, na podstawie odsetka pacjentów z RNA HIV-1 <50 kopii/ml (odpowiednio 90% i 85%, CI 95%: -2,7; 13,5).

Wynik czułości genotypowej (ang. *genotypic sensitivity score*, GSS) nie został określony przez podmiot odpowiedzialny dla skojarzenia abakawiru i lamiwudyny. Odsetki pacjentów leczonych wcześniej w badaniu CAL30001 z HIV-1 RNA <50 kopii/ml w 48. tygodniu, w zależności od wyniku czułości genotypowej w zoptymalizowanej terapii tła (ang. *optimised background therapy*, OBT) zostały zestawione 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 obniżonej wrażliwości miał przypisaną wartość „0”. Wyniki czułości genotypowej nie zostały określone dla wszystkich pacjentów na wizycie początkowej. W badaniu CAL30001 podobne odsetki pacjentów w grupach terapeutycznych, w których abakawir podawano raz na dobę i dwa razy na dobę, miały wyniki GSS <2 lub ≥ 2 i z powodzeniem uzyskiwały supresję wirusa <50 kopii/ml w 48. tygodniu.

Odsetek pacjentów w badaniu CAL30001 z <50 kopii/ml w 48. tygodniu według wyniku czułości genotypowej w OBT i liczby mutacji początkowych

	ABC/3TC (skojarzenie w stałej dawce raz na dobę) (n=94)				ABC dwa razy na dobę +3TC raz na dobę (n=88)
	Liczba mutacji początkowych 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 Głównie 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 dotyczące genotypu zostały uzyskane tylko dla podgrupy pacjentów na wizycie przesiewowej lub początkowej oraz dla pacjentów, którzy spełnili kryteria dla niepowodzenia leczenia. W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące podgrupy pacjentów w badaniu CNA30021, ale należy je interpretować ostrożnie. Wskaźniki wrażliwości na leki zostały przydzielone dla genotypów wirusa występujących u każdego z pacjentów z zastosowaniem algorytmu ANRS 2009 lekooporności

genotypowej HIV-1. Każdy z leków, na który wirus był wrażliwy, otrzymywał wskaźnik „1”, a leki, w przypadku których algorytm ANRS przewidywał oporność, miały przypisywaną wartość „0”.

Odsetek pacjentów w badaniu CNA30021 z <50 kopii/ml w 48. tygodniu według wyniku czułości genotypowej w OBT i liczby mutacji początkowych

	ABC raz na dobę + 3TC raz na dobę + EFV raz na dobę (N=384) Liczba mutacji początkowych ¹				ABC dwa razy na dobę + 3TC raz na dobę + EFV raz na dobę (N=386)
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 dawkowania abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną obejmujące schematy dawkowania raz na dobę i dwa razy na dobę przeprowadzono w trakcie wieloośrodkowego, randomizowanego kontrolowanego badania u zakażonych HIV pacjentów z populacji pediatrycznej. Do badania ARROW (COL105677) włączono 1206 pacjentów z populacji pediatrycznej w wieku od 3 miesięcy do 17 lat, którym podawano dawki w przeliczeniu na masę ciała, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Po 36 tygodniach stosowania schematu dawkowania obejmującego abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną dwa razy na dobę, 669 kwalifikujących się pacjentów zostało zrandomizowanych do grupy kontynuującej leczenie abakawirem w skojarzeniu z lamiwudyną dwa razy na dobę lub do grupy, w której abakawir i lamiwudynę podawano raz na dobę przez co najmniej 96 tygodni. W populacji tej 104 pacjentów o masie ciała co najmniej 25 kg otrzymywało abakawir w dawce 600 mg w skojarzeniu z lamiwudyną w dawce 300 mg raz na dobę, przy czym średni czas ekspozycji wynosił 596 dni.

Spośród 669 pacjentów zrandomizowanych 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 wstępnie określonym marginesem równoważności -12%, dla pierwszorzędnego punktu końcowego w postaci osiągnięcia <80 kopii/ml w 48. tygodniu oraz w 96. tygodniu (drugorzędowy punkt końcowy) oraz dla pozostałych badanych wartości granicznych (<200 kopii/ml, <400 kopii/ml, <1000 kopii/ml), przy czym wszystkie wyniki znalazły się w marginesie równoważności. Analiza podgrup w zakresie różnorodności grup stosujących schemat raz na dobę i dwa razy na dobę wykazała brak istotnego wpływu płci, wieku lub miana wirusa w momencie randomizacji. Wyniki potwierdziły równoważność niezależnie od metody analizy danych.

U 104 pacjentów otrzymujących abakawir/lamiwudynę, w tym u pacjentów o masie ciała pomiędzy 40 kg i 25 kg, supresja wirusa była podobna.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wykazano, że tabletkę złożoną z abakawiru i lamiwudyny (FDC) jest biorównoważna z lamiwudyną i abakawirem podawanymi oddzielnie. Zostało to wykazane w badaniu z podaniem pojedynczej dawki, w 3 różnych połączeniach FDC (na czczo) w porównaniu do abakawiru w tabletkach w dawce 2 × 300 mg oraz lamiwudyny w tabletkach w dawce 2 × 150 mg (na czczo) w porównaniu do FDC podawanego z posiłkiem bogatotłuszczowym u zdrowych ochotników (n = 30). Po podaniu na czczo nie obserwowano znaczących różnic pod względem stopnia wchłaniania, co określono na podstawie

pomiaru pola pod krzywą stężenia leku w osoczu w funkcji czasu (AUC) i stężenia maksymalnego (C_{max}) każdego składnika. Nie obserwowano także klinicznie 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 opisano poniżej.

Wchłanianie

Abakawir i lamiwudyna ulegają szybkiemu wchłanianiu z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym. Całkowita biodostępność abakawiru i lamiwudyny po podaniu doustnym u dorosłych wynosi, odpowiednio, około 83% i 80–85%. Średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w surowicy (t_{max}) wynosi około 1,5 godziny oraz 1,0 godziny dla, odpowiednio, abakawiru i lamiwudyny. Po podaniu pojedynczej dawki 600 mg abakawiru średnie (CV) C_{max} wynosi 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28%), a średnie (CV) AUC_{∞} wynosi 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{godz./ml}$ (21%). Po doustnym podaniu wielokrotnej dawki 300 mg lamiwudyny raz na dobę przez siedem dni średnie (CV) C_{max} w fazie stacjonarnej wynosi 2,04 $\mu\text{g/ml}$ (26%), a średnie (CV) AUC_{24} wynosi 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{godz./ml}$ (21%).

Dystrybucja

Badania związane z podaniem dożylnym wykazały, że średnia objętość dystrybucji abakawiru i lamiwudyny wynosi, odpowiednio, 0,8 i 1,3 l/kg. Badania *in vitro* dotyczące wiązania z białkami osocza wskazują, że abakawir w stężeniu terapeutycznym wiąże się słabo lub umiarkowanie z białkami osocza u ludzi (~49%). W warunkach *in vitro* lamiwudyna w dawkach wyższych niż terapeutyczne charakteryzuje się farmakokinetyką liniową i w małym stopniu wiąże się z białkami osocza (<36%). Wskazuje to na niskie prawdopodobieństwo interakcji z innymi produktami leczniczymi poprzez wypieranie 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%. W trakcie podawania abakawiru w dawce 600 mg 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 w okresie 2–4 godzin po podaniu doustnym 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 niezmienionej przez nerki. Metabolizm leku u ludzi odbywa się głównie z udziałem dehydrogenazy alkoholowej i mechanizmu glukuronidacji z utworzeniem kwasu 5'-karboksylowego i 5'-glukuronidu, stanowiącej około 66% podanej dawki. Te metabolity są wydalane z moczem.

Metabolizm ma niewielki udział w procesach eliminacji lamiwudyny. Lamiwudyna jest wydalana głównie w postaci niezmienionej 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 wynosi około 1,5 godziny. Po podaniu wielokrotnej doustnej dawki abakawiru wynoszącej 300 mg dwa razy na dobę nie stwierdzono znaczącej kumulacji leku. Eliminacja abakawiru odbywa się poprzez metabolizm w wątrobie, a następnie poprzez wydalanie metabolitów głównie z moczem. Metabolity i abakawir w postaci niezmienionej wydalane z moczem stanowią około 83% podanej dawki abakawiru. Pozostała część jest wydalana z kałem.

Obserwowany okres półtrwania lamiwudyny w fazie eliminacji wynosi od 18 do 19 godzin. Średni ogólnoustrojowy klirens lamiwudyny wynosi około 0,32 l/godz./kg, z przewagą klirensu nerkowego

(>70%) zachodzącego z udziałem systemu transportu kationów organicznych. W badaniach u pacjentów z niewydolnością nerek wykazano, że zaburzenia czynności nerek wpływają na eliminację lamiwudyny. Stosowanie produktu leczniczego Abacavir+Lamivudine Accord nie jest zalecane u pacjentów z klirensiem kreatyniny <30 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 w dawce 300 mg dwa razy na dobę i tylko z jedną dawką 300 mg przyjętą 24 godziny przed okresem pobierania próbek, średnia geometryczna końcowego wewnątrzkomórkowego okresu półtrwania trójfosforanu karbowiru w stanie stacjonarnym wynosiła 20,6 godziny w porównaniu do średniej geometrycznej okresu półtrwania abakawiru w osoczu wynoszącej 2,6 godziny. W badaniu w grupach skrzyżowanych dotyczącym 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 podczas dawkowania 300 mg dwa razy na dobę. U pacjentów otrzymujących 300 mg lamiwudyny raz na dobę wewnątrzkomórkowy końcowy okres półtrwania trójfosforanu lamiwudyny oraz okres półtrwania lamiwudyny w osoczu były podobne (odpowiednio 16-19 godzin oraz 18-19 godzin). W badaniu w grupach skrzyżowanych dotyczącym 60 zdrowych ochotników, wewnątrzkomórkowe parametry farmakokinetyczne trójfosforanu lamiwudyny były podobne ($AUC_{24,ss}$ i $C_{max24,ss}$) lub niższe ($C_{trough} - 24\%$) w przypadku podawania lamiwudyny w dawce 300 mg raz na dobę niż w przypadku dawkowania 150 mg lamiwudyny dwa razy na dobę. Ogólnie wyniki te uzasadniają stosowanie lamiwudyny w dawce 300 mg i abakawiru w dawce 600 mg raz na dobę w leczeniu pacjentów zakażonych HIV. Ponadto skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tego połączenia podawanego raz na dobę wykazano w podstawowym badaniu klinicznym (CNA30021, patrz: „Doświadczenia kliniczne”).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Dane farmakokinetyczne uzyskano oddzielnie dla abakawiru i lamiwudyny.

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie. Farmakokinetykę abakawiru przebadano u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (5–6 punktów w skali Childa-Pugha), którym podano 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 wykazała średni (90% CI) 1,89-krotny wzrost AUC abakawiru [1,32; 2,70], a okresu półtrwania w fazie eliminacji –1,58-krotny [1,22; 2,04]. Nie ma jednoznacznych zaleceń dotyczących zmniejszenia dawki abakawiru u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na znaczną zmienność ekspozycji na abakawir w tej grupie pacjentów.

Dane uzyskane od pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wskazują, że farmakokinetyka lamiwudyny nie ulega znaczącym zmianom w przypadku zaburzonej czynności wątroby.

Na podstawie danych dotyczących abakawiru, nie zaleca się stosowania abakawiru z lamiwudyną 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 wydalane w postaci niezmięnionej z moczem. Farmakokinetyka abakawiru u pacjentów w końcowym stadium niewydolności nerek jest podobna do obserwowanej u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Badania dotyczące lamiwudyny wykazały, że stężenia w osoczu (AUC) są podwyższone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z powodu zmniejszonego klirensu. Stosowanie produktu leczniczego

Abacavir+Lamivudine Accord nie jest zalecane u pacjentów z klirensiem kreatyniny <30 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 i młodzieży 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 z badań farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży z zastosowaniem tabletek wynika, 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 mikrojąderkowego u szczurów nie są dostępne dane dotyczące stosowania terapii skojarzonej 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, np. test z wykorzystaniem komórek chłoniaka myszy. Wyniki testu mikrojąderkowego w warunkach *in vivo* u szczurów, u których zastosowano abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną, były negatywne.

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

Nie badano 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 dotyczące rakotwórczości przeprowadzone na myszach i szczurach, którym abakawir podawano drogą doustną, wykazały wzrost występowania nowotworów złośliwych i niezłośliwych. 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 zastosowaniu najwyższych dawek abakawiru wynoszących 330 mg/kg m.c./doba u myszy i 600 mg/kg m.c./doba u szczurów. Wyjątkiem był nowotwór napletka, który występował po dawce 110 mg/kg m.c. u myszy. Ogólnoustrojowa ekspozycja u myszy i szczurów, która nie wywoływała tych działań, była od 3 do 7 razy większa, niż występująca podczas terapii u ludzi. Chociaż kliniczne znaczenie tych wyników nie jest znane, dane te sugerują, że potencjalne korzyści kliniczne przewyższają ryzyko działania rakotwórczego u ludzi.

Toksyczność po podaniu dawki wielokrotnej

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

Po podawaniu abakawiru przez dwa lata obserwowano lekkie zmiany zwyrodnieniowe w mięśniu sercowym myszy i szczurów. Ogólnoustrojowa ekspozycja na lek była od 7 do 24 razy większa niż ta, której można oczekiwać u ludzi. Kliniczne znaczenie tych wyników nie zostało ustalone.

Toksyczny wpływ na rozrodczość

W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na rozrodczość u zwierząt wykazano, że lamiwudyna i abakawir przenikają przez łożysko.

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały działania teratogenne lamiwudyny, występowały jednakże sygnały o większej częstości występowania wczesnego obumarcia zarodka u królików przy względnie niskim, w porównaniu do uzyskiwanego u ludzi, narażeniu ogólnoustrojowym. Nie stwierdzono takiego działania u szczurów, nawet przy bardzo wysokim narażeniu ogólnoustrojowym.

Abakawir wykazuje toksyczny wpływ na rozwijający się zarodek oraz płód u szczurów, ale nie wykazuje takiej toksyczności u królików. Wyniki te obejmowały zmniejszenie masy ciała płodu, obrzęk płodu oraz wzrost częstości występowania zmian/wad rozwojowych szkieletu, wczesnych wewnątrzmacicznych zgonów płodu i urodzeń martwych. Ze względu na toksyczność w okresie zarodkowo-płodowym nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących teratogenne działania abakawiru.

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

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza, mikrokrystaliczna PH 102
Celuloza, mikrokrystaliczna PH 200
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon K 90
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza cP 5
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E171)
Żółcień pomarańczowa (E110) , lak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego (butelki): 30 dni, w temperaturze poniżej 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Butelki:

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 oraz 90 (3x30) tabletek powlekanych w blistrze.

Blister Aluminium/PVC/PE/PVDC, w tekturowym pudełku.

30 tabletek powlekanych w butelce.

Butelka z HDPE z wieczkiem z PP, w tekturowym pudełku.

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23541

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.11.2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.10.2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.09.2023