



ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Абакавир/ламивудин Плива 600 mg/300 mg (Abakavir/lamivudin Pliva 600 mg/300 mg)
филм обложени таблети.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм обложена таблета содржи 600 mg абакавир и 300 mg ламивудин.
За целосна листа на помошни супстанции видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм обложена таблета.

Портокалови, долгнавести, биконвексни филм-обложени таблети со втисната ознака 600 на едната страна и 300 на другата страна, со димензии од приближно 20,5 mm x 9 mm.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ-

4.1 Терапевтски индикации

Абакавир/ламивидуин Плива е индициран за третман на инфекција со вирусот на хумана имунодефициенција (HIV) кај возрасни, адолесценти и деца со телесна тежина од најмалку 25 kg како дел од комбинациската антиретровирусна терапија (видете ги деловите 4.4 и 5.1).

Пред почетокот на третманот со абакавир, за секој пациент заразен со вирусот HIV, без оглед на расното потекло, мора да се одреди дали е носител на алелот HLA-B*5701 (видете дел 4.4). Абакавир не смее да се употребува кај пациенти кои се носители на алелот HLA-B*5701.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Терапијата мора да ја препише лекар со искуство во лекување на HIV инфекција.

Дозирање

Возрасни, адолесценти и деца со телесна тежина од најмалку 25 kg:

Препорачаната доза на лекот Абакавир/ламивудин Плива е една таблета еднаш на ден.

Деца со телесна тежина под 25 kg:

Абакавир/ламивудин Плива не смее да се дава на деца со телесна тежина под 25 kg бидејќи комбинацијата на дозата во една таблета е фиксна и не може да ја смените.

Абакавир/ламивудин Плива е комбинација на фиксни дози и не смее да се препишува на пациенти на кои им е потребно прилагодување на дозата. Постојат посебни препарати на ламивудин и абакавир за случаи кога е потребно прекинување или прилагодување на дозата на една од активните супстанции. Во тие случаи лекарот мора да ги проучи индивидуалните збирни извештаи за особините на лекот за тие лекови.

Посебни популации

Повозрасни пациенти:

Моментално нема достапни фармакокинетички податоци за пациенти постари од 65 години. Заради промените поврзани со возраста, како намалена бубрежна функција и



промена на хематолошките параметри, се препорачува особено внимание кај оваа возрасна група.

Оштетување на бубрезите:

Не се препорачува употреба на лекот Абакавир/ламивудин Плива кај пациенти со клиренс на креатинин $< 50 \text{ ml/min}$ бидејќи не може да се изврши потребно прилагодување на дозата (видете дел 5.2).

Оштетување на црниот дроб:

Абакавир се метаболизира примарно во црниот дроб. Нема клинички податоци за пациенти со умерено или тешко оштетување на црниот дроб, затоа не се препорачува употреба на лекот Абакавир/ламивудин Плива освен ако не се процени дека е неопходна. Пациентите со благо оштетување на црниот дроб (Child-Pugh вредности 5-6) треба внимателно да се следат, вклучувајќи и следење на нивото на абакавир во плазмата, ако е можно (видете ги деловите 4.4 и 5.2).

Педијатриска популација:

Безбедност и ефикасност на лекот Абакавир/ламивудин Плива кај деца со телесна тежина под 25 kg сèуште не се утврдени. Моментално достапните податоци се опишани во деловите 4.8, 5.1. и 5.2, но не можат да се дадат препораки за дозирање.

Начин на употреба

Перорална употреба.

Абакавир/ламивудин Плива може да се зема со храна или без неа.

4.3 Контраиндикации

Пречувствителност на активните супстанции или на некоја од помошните супстанции наведени во дел 6.1. Видете ги деловите 4.4 и 4.8.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Во ова поглавје наведени се посебни предупредувања и мерки на претпазливост кои се однесуваат на абакавир и ламивудин. Нема дополнителни мерки на претпазливост и предупредувања соодветни за комбинација на абакавир и ламивудин.

Иако е докажано дека ефикасна супресија на вирусот со антиретровирусна терапија значително го намалува ризикот од пренесување на болеста по полов пат, не може да се исклучи резидуалниот ризик. Мерките на претпазливост за спречување на пренесување на болеста мора да се преземат во согласност со националните директиви.

Реакции на пречувствителност (исто така видете го делот 4.8)

Абакавир се поврзува со ризикот од реакција на пречувствителност (видете дел 4.8) кои се карактеризираат со треска и/или исип проследени со други симптоми кои упатуваат на зафатеност на поголем број на органи. При примена на абакавир забележани се реакции на пречувствителност. Некои од нив биле опасни по живот, а во ретки случаи имало и смртен исход доколку не биле адекватно третирани.

Ризикот од појава на реакции на пречувствителност на абакавир е висок кај пациенти со позитивен наод за алелот HLA-B*5701. Но, реакциите на пречувствителност на



абакавир пријавени се со пониска зачестеност и кај пациенти кои не се носители на тој алел.

Затоа, секогаш треба да се придржувате кон следните упатства:

Статусот на HLA-B*5701 мора секогаш да се документира пред почетокот на третманот.

Третманот со комбинација на абакавир и ламивудин не смее никогаш да започне кај пациенти со позитивен HLA-B*5701 статус, ниту кај пациенти со негативен HLA-B*5701 статус за кои постои сомнение дека имале реакција на пречувствителност на абакавир во текот на претходниот третман со режим кој содржел абакавир.

Третманот со комбинација на абакавир и ламивудин мора веднаш да се прекине, дури и во случај на отсуство на алелот HLA-B*5701, ако постои сомнение за реакција на пречувствителност. Одложувањето на прекилот на лекувањето со комбинација на абакавир и ламивудин по настапот на пречувствителност може да предизвика реакција опасна по живот.

По прекин на третманот со комбинација на абакавир и ламивудин заради суспектна реакција на пречувствителност, никогаш не смее да се започне повторно со третман со комбинација на абакавир и ламивудин ниту со било кој друг лек кој содржи абакавир.

Повторното воведување на лекови кои содржат абакавир по суспектна реакција на пречувствителност на абакавир може да доведе до брзо враќање на симптомите во рок од неколку часа. Повторната реакција обично е уште потешка одошто првичната, а може да вклучи и хипотензија опасна по живот и смрт.

За да се избегне повторно земање на абакавир, пациентите кои немале суспектна реакција на пречувствителност мора да бидат упатени да ги згрижат преостанатите таблети кои содржат комбинација на абакавир и ламивудин.

Клинички опис на реакција на пречувствителност на абакавир

Реакциите за пречувствителност на Абакавир биле темелно окарактеризирани за време на клиничките испитувања и следење по ставање на лекот во промет. Симптомите обично се јавувале во првите шест недели (средното време на појава било 11 дена) од почетокот на третманот со абакавир, иако тие реакциите може да се појават во секое време за време на третманот.

Речиси сите реакции на пречувствителност кон абакавир ќе бидат проследени со треска и/или исип. Другите знаци и симптоми забележани како дел од реакцијата на пречувствителност на абакавир детално се опишани во делот 4.8 (Опис на одбрани несакани дејства), вклучувајќи и респираторни и гастроинтестинални симптоми. Важно е да се напомене дека таквите симптоми можат да доведат до погрешна дијагноза на реакција на пречувствителност како болест на дишниот систем (пневмонија, бронхитис, фарингитис) или гастрорентеритис.

Симптомите поврзани со реакцијата на пречувствителност се влошуваат со продолжување на терапијата и можат да го загрозат животот на пациентот. Тие симптоми обично се повлекуваат по прекин на третманот со абакавир.



Во ретки случаи забележани се реакции опасни по живот во рок од само неколку часа по повторното воведување на абакавир кај пациенти кои третманот со абакавир го прекинале заради други причини, а не заради симптоми на реакција на пречувствителност (видете дел 4.8 „Опис на одбрани несакани дејства“). Кај тие пациенти повторниот третман со абакавир може да започне само во окружување во кое веднаш е достапна лекарска помош.

Телесна тежина и метаболни параметри

Зголемувањето на телесната тежина и покаченото ниво на липиди и гликоза во крвта можат да се појават во текот на антиретровирусната терапија. Тие промени можат да бидат делумно поврзани со контрола на болеста и стилот на живот. За липидите, во некои случаи постои доказ за ефикасност на третманот, додека за дебелеењето нема цврст доказ поврзан со било кој посебен третман. За надзор на липидите и гликоза во крвта дадени се препораки во упатствата за третман на HIV. Нарушувањата на липидите треба соодветно клинички да се лекува.

Панкреатитис

Забележан е панкреатитис, но не е сигурна причинската поврзаност со третманот со ламивудин и абакавир.

Ризик од недостаток на вирусолошки одговор

Третманот со комбинација на три нуклеозиди: при комбинирана употреба на абакавир и ламивудин со тенофовирдизопроксилфумарат еднаш дневно, забележан е висок степен на изостанок на вирусолошки одговор како и појава на резистенција во раната фаза на третманот.

Ризикот од изостанок на вирусолошки одговор може да биде повисок кај третманот со комбинација на абакавир и ламивудин одошто кај другите опции на третман (видете дел 5.1).

Заболување на црниот дроб

Кај пациенти со сериозна основна болест на црниот дроб не е утврдена сигурност и ефикасност на примена на комбинацијата на абакавир и ламивудин. Комбинацијата на абакавир и ламивудин не се препорачува кај пациенти со умерено или тешко оштетување на црниот дроб (видете дел 4.2 и 5.2).

Кај пациенти кои веќе боледуваат од нарушување на функцијата на црниот дроб, вклучувајќи и хроничен активен хепатитис, почесто се забележани абнормалности на функцијата на црниот дроб во текот на комбиниран антиретровирусен третман, така што тие пациенти мора да се следат во согласност со вообичаената пракса. Ако постојат докази за влошување на болеста на црниот дроб кај тие пациенти, треба да се размисли за привремен или траен прекин на третманот.

Пациентите со истовремена хронична инфекција со вирусот на хепатитис Б или Ц

Пациентите со хроничен хепатитис Б или Ц кои се на комбинирана антиретровирусна терапија имаат зголемен ризик од појава на тешки и потенцијално фатални несакани дејства на црниот дроб. Во случај пациентот истовремено да прима некој антивирален лек за третман на хепатитис Б или Ц, треба да го проучи Збирниот извештај за особините на лекот и за тие лекови.

Ако ламивудин истовремено се употребува за третман на инфекција со HIV и вирус на хепатитис Б (ХБВ), дополнителни информации за употреба на ламивудин во третман на хепатитис Б достапни се во Збирниот извештај за особините на лекот за лековите кои содржат ламивудин и индицирани се за третман на ХБВ. Ако се прекине третманот со комбинација на абакавир и ламивудин кај пациенти истовремено заразени со ХБВ, се препорачува периодично следење на тестовите на функција на црниот дроб и маркери на ХБВ репликација бидејќи прекинот на земање на ламивудин може да предизвика егзацербација на хепатитисот (видете Збирен извештај за особините на лекот за лекови кои содржат ламивудин и индицирани се за третман на ХБВ).

Нарушување на функцијата на митохондри по изложеност *in utero*

Аналозите на нуклеозиди и нуклеотиди можат во различен степен да влијаат врз функцијата на митохондриите, а тоа влијание е најизразено од ставудин, диданозин и зидовудин. Забележана е нарушена функција на митохондри кај HIV негативни новороденчиња кои биле изложени на аналози на нуклеозид *in utero* и/или по раѓањето; овие извештаи главно се однесувале на третман со режими кои содржеле зидовудин.

Најчесто забележани несакани дејства се хематолошки нарушувања (анемија, неутропенија) и метаболни нарушувања (хиперлактатемија, хиперлипидемија). Тие настани често пати биле минливи. Ретко се забележани невролошки нарушувања кои настапиле подоцна (хипертонија, конвулзии, абнормалности во однесувањето). Сеуште не е познато дали тие невролошки нарушувања се минливи или трајни. Тие наоди треба да се змат предвид кај секое дете кое *in utero* било изложено на аналози на нуклеозиди и нуклеотиди, а кое имало тешка клиничка слика со непозната етиологија, особено невролошки наоди. Овие наоди не влијаат врз сегашните национални препораки за употреба на антиретровирсни лекови кај бремени жени за спречување на вертикално пренесување на вирусот HIV.

Синдром на имунолошка реактивација

Кај пациенти заразени со вирусот HIV, кои во моментот на почеток на комбиниран антиретровирусен третман имаат тежок имунолошки дефицит, може да се развие воспалителна реакција на асимптоматски или резидуални опортунистички патогени и да предизвика сериозни клинички состојби или влошување на симптомите.

Вакви реакции се типично забележани во првите неколку недели или месеци по воведување на комбиниран антиретровирусен третман. Релевантни примери вклучуваат ринитис предизвикан со цитомегаловирус, генерализирани и/или фокални инфекции на микробактерии и пневмонија предизвикана со *Pneumocystis jirovecii* (често се нарекува PCP). Секој симптом на воспаление мора да се процени и по потреба да започне третманот. Забележано е дека автоимуните нарушувања (како што е Гравесова болест) се јавуваат кај имуна реактивација, но забележаното време на почеток е варијабилно така што овие настани можат да се јават многу месеци од почетокот на третманот.

Остеонекроза

Иако се смета дека постојат повеќе причини (вклучувајќи и примена на кортикостероиди, користење алкохол, тешка имunosупресија, повисок индекс на телесна маса), забележани се случаи на остеонекроза особено кај пациенти со напредна HIV инфекција и/или кои долго време биле изложени на комбиниран антиретровирусен третман. Пациентите треба да се советуваат да се јават на лекар ако забележат болки во зглобовите, вкочанетост на зглобовите или тешкотии при движењето.



Опортунистички инфекции

Пациентите треба да се предупредат дека комбинацијата на абакавир и ламивудин или било која друга антиретровирусна терапија не ја лекува HIV инфекцијата и дека и понатаму можат да се развиваат опортунистички инфекции и други компликации на HIV инфекцијата. Затоа пациентите мора внимателно да бидат следени од лекар кој има искуство во третман на болести поврзани со HIV инфекцијата.

Инфаркт на миокардот

Опсервациските испитувања покажале поврзаност на инфаркт на миокард со употреба на абакавир. Во тие студии во најголем дел биле набљудувани пациентите кои до тогаш примале антиретровирусна терапија. Податоците од клиничките испитувања покажале ограничен број на инфаркти на миокард кај тие пациенти, затоа не можел да се исклучи малиот порст на ризик. Свкупните достапни податоци од опсервациските кохорти и рандомизирани испитувања укажале на одредена недоследност поради што не може целосно да се исклучи или да се поврзе развојот на инфаркт на миокардот со употребата на абакавир. До денес не е разјаснет биолошкиот механизам кој би го објаснил потенцијално зголемениот ризик од употреба на лекот. Затоа, кога се препишува комбинација на абакавир и ламивудин, потребно е да се преземе дејство за да се намалат сите потенцијални ризици (на пр. пушење, хипертензија и хиперлипидемнија).

Интеракција со други лекови

Комбинацијата на абакавир и ламивудин не смее да се зема со други лекови кои содржат ламивудин или емтрицитабин.

Не се препорачува земање на ламивудин со кладрибин (видете дел 4.5).

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Бидејќи овој лек содржи абакавир и ламивудин, било која интеракција која е утврдена со овие лекови поединечно е релевантна за овој лек. Клиничките испитувања покажале дека нема клинички значајни интеракции помеѓу абакавир и ламивудин.

Абакавир се метаболизира преку ензимот UDP-глюкоронилтрансфераза (UGT) и алкохолдехидрогеназа, истовремена примена со индуктори или инхибитори на UGT ензимот или соединенија кои се елиминираат преку алкохолдехидрогеназа може да ја промени изложеност на абакавир. Ламивудин се елиминира преку бубрезите.

Активната ренална секреција на ламивудин во урината се врши преку транспортерот на органки катјон (ОСТ); истовремена употреба на ламивудин со ОСТ инхибитори може да ја зголеми изложеноста на ламивудин.

Абакавир и ламивудин не се метаболизираат во значајна мерка преку ензими на цитохром P450 (како CYP 3A4, CYP 2C9 или CYP 2D6) ниту покажуваат влијание врз инхибицијата или индукцијата на тој систем на ензими.

Затоа постои мала можност за интеракција на лекот со антиретровирусни инхибитори на протеаза, нуклеозиди и други лекови кои се метаболизираат со помош на главни P450 ензими.



Комбинација на абакавир и ламивудин не смее да се зема со ниеден друг лек кој содржи ламивудин (видете дел 4.4).

Подолу наведената листа не би требало да означува и крајна листа, туку таа претставува репрезентативна листа по класи на испитувања.

Лекови според терапевтското подрачје	Интеракција на геометриски средини на промена (%) (Можен механизам)	Препораки за истовремена употреба
АНТИРЕТРОВИРУСНИ ЛЕКОВИ		
Диданозин/абакавир	Нема испитување за интеракција.	Не е потребно прилагодување на дозата
Диданозин/ламивудин	Нема испитување за	
Зидовудин/абакавир	Нема испитување за	
Зидовудин/ламивудин зидовудин 300 mg една доза ламивудин 150 mg једна доза	ламивудин: AUC ↔ зидовудин: AUC ↔	
Емтрицитабин/ламивудин		Комбинацијата на абакавир и ламивудин заради сличноста не смее да се употребува истовремено со други аналози на цитидин, како емтрицитабин.
АНТИЕФЕКТИВНИ ЛЕКОВИ		
триметоприм / сулфаметоксазол (Co-trimoxazole) / абакавир	Нема испитувања за интеракција	Нема потреба од прилагодување на дозата за комбинација на абакавир и ламивудин. Кога неизбежна истовремена терапија со котримоксазол, пациентот треба да биде клинички следен. Високите дози на триметоприм / сулфаметоксазол за третман на пневмонија предизвикани од <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) и токсоплазмоза досега не се изучувани и треба да се избегнуваат.
Триметоприм / сулфаметоксазол (котримоксазол) / ламивудин (160 mg / 800 mg еднаш дневно за 5 дена / 300 mg единечна доза)	Ламивудин: AUC >40% Триметоприм: AUC ↔ сулфаметоксазол: AUC ↔ (Инхибиција на транспортер на органски катјони)	
АНТИМИКОБАКТЕРИСКИ ЛЕКОВИ		
Рифампицин/абакавир	Нема студии за интеракција. Можно е малку да се намалат концентрациите на абакавир во плазмата поради UGT индукција	Нема податоци врз основа на кои би се препорачало прилагодување на дозата.
Рифампицин/ламивудин	Нема испитување за интеракција.	
АНТИЕПИЛЕПТИЧНИ ЛЕКОВИ		
Фенобарбитал/абакавир	Нема испитувања за интеракција. Потенцијално до незначително намалување на концентрација на абакавир во плазмата заради UGT индукција	Нема податоци врз основа на кои би се препорачало прилагодување на дозата
Фенобарбитал/ламивудин	Нема испитувања за интеракција	



Лекови според терапевтското подрачје	Интеракција на геометриски средини на промена (%) (Можен механизам)	Препораки за истовремена употреба
Фенитоин/абакавир	Нема испитување за интеракција Потенцијално постепено намалување на концентрацијата на абакавир во плазмата заради UGT индукција	Нема податоци за препорачување на прилагодување на дозата. Надзор над концентрацијата на фенитоин
Фенитоин//ламивудин	Нема студија за интеракции	
АНТИХИСТАМИНСКИ РЕЦЕПТОРИ) ЛЕКОВИ (АНТАГОНИСТИ НА ХИСТАМИНСКИ H2		
Ранитидин/абакавир	Нема испитување за	Не е потребно прилагодување на дозата
Ранитидин/ламивудин	Нема испитување за интеракција Клинички значајна интеракција е малку веројатна. Ранитидин само делумно се елиминира преку ренално органски катјонски транспортен систем.	
циметидин/абакавир	Нема испитување за	Не е потребно прилагодување на дозата
Циметидин/ламивудин	Нема испитување за интеракција Малку е веројатна клинички значајна интеракција. Циметидин делумно се елиминира преку ренален органски транспортен систем	
ЦИТОТОКСИЧНИ ЛЕКОВИ		
Кладрибин/ламивудин	Нема испитување за интеракција In vitro ламивудин инхибира внатреклеточна фосфорилација на кладрибин што доведува до потенцијални опасности од губење на ефикасноста на кладрибин во случај на комбинација во клиничко окружување. Некои клинички наоди исто така укажуваат на можна интеракција помеѓу ламивудин и кладрибин.	Затоа не се препорачува истовремена употреба на кладрибин и ламивудин (видете дел 4.4).
ОПОИДНИ ЛЕКОВИ		
Метадон/абакавир (40 до 90 mg еднаш дневно Во текот на 14 дена/ 600 mg Еднократна доза, потоа 600 mg Два пати дневно во текот на 14 дена)	абакавир: AUC ↔ C _{min} 35% метадон: CL/F 22% ↓ ↑	Не е потребно прилагодување на дозата за комбинација на абакавир и ламивудин. Потребата за прилагодување на дозата на метадон е малку веројатна кај повеќето пациенти. Истовремено е потребна ретитрација на метадон.

Метадон/ламивудин	Нема испитувања за интеракција	
РЕТИНОИДНИ ЛЕКОВИ		
Лекови според терапевтското подрачје	Интеракција на геометриски средини на промена (%) (Можен механизам)	Препораки за истовремена употреба
Соединенија на ретиноиди (на пр. изотретиноин)/абакавир	Нема испитување за интеракција.Можна интеракција заради заедничкиот пат на елиминација.на	Нема податоци врз основа накои би се препорачало прилагодување на дозата.
Соединенија на ретиноиди (на пр. изотретиноин)/ламивудин. Нема испитување за интеракција на лекови.	Нема испитување за интеракција	
ДРУГО		
Етанол/абакавир (0,7 g/kg еднократна доза /600 mg еднократна доза)	абакавир: AUC ↑41% етанол: AUC ↔ (инхибиција на алкохолдехидрогеназа)	Не е потребно прилагодување на дозата
Етанол/ламивудин	Нема испитување за интеракција	
Раствор на сорбитол (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ламивудин	Единечна доза на ламивудин орален раствор 300 mg Ламивудин: AUC ↑ 14%; 32%; 36%; C _{max} ↓ 28%; 52%; 55%;	Кога е можно, избегнувајте хроничка коадминистрација на Абакавир со медицински производи што содржат сорбитол или други осмотици што се слични на поли-алкохолите или моносахаридните алкохоли (пр. ксилитол, манитол, лактитол, малтитол). Треба почесто да се надгледува HIV-1 вирусното оптоварување кога хронична коадминистрација неможе да се избегне

Кратенки = ↑ покачување; = ↓ снижување; ↔ = без значајни промени; AUC = подрачје под кривата која означува сооднос на концентрација во однос на времето; C_{max} = максимална набљудувана концентрација; CL/F = привиден орален клиренс.

Педијатриска популација

Испитувања за интеракција се спроведени само кај возрасни.

4.6 Плодност, бременост и доене

Бременост

Општо правило е при одлуката за примена на антиретровирусни лекови за третман на инфекција HIV кај бремени жени и последователно на тоа за намалување на ризикот од вертикален пренос на HIV кај новоорденчиња треба да се земат предвид и податоците добиени од животни како и клиничките искуства на бремените жени. Испитувањата на абакавир кај животни покажале токсичност за развој на ембрионот и фетусот кај



стаорци, но не и кај зајци. Испитувањето на ламивудин кај животни покажале зголемена рана смртност на ембрионот кај зајци но не и кај стаорци (видете дел 5.3). Активните супстанции на комбинацијата на абакавир и ламивудин можат да ја инхибираат репликацијата на клеточна ДНК и абакавир се покажал како канцероген кај животинските модели (видете дел 5.3). Клиничката значајност на овие наоди не е позната. Се покажало дека абакавир и ламивудин преминуваат низ плацентата кај луѓето.

Кај бремени жени лекувани со абакавир, повеќе од 800 исходи на бременост по изложување на лекот во првото тримесечие, како и повеќе од 1000 исходи по изложување на лекот во второто и третото тримесечие од бременоста укажуваат дека абакавир не предизвикува малформации и нема фето/неонатален ефект. Кај бремени жени лекувани со ламивудин, повеќе од 1000 исходи на бремености по изложување на лекот во првото тримесечие како и повеќе од 1000 исходи по изложување на лекот во второто и третото тримесечие од бременоста укажуваат дека ламивудин не предизвикува малформации и дека нема фето/неонатален ефект. Нема податоци за примена на комбинација на абакавир и ламивудин кај бремени жени, но врз основа на овие податоци ризикот од малформации кај луѓето не е веројатен.

За пациенти истовремено заразени со вирусот на хепатитис, а кои се лекувани со лекови кои содржат ламивудин, како што е комбинација на абакавир и ламивудин кои во меѓувреме забремениле, мора да се размисли за можноста од рецидив на хепатитис при прекин на терапијата со ламивудин.

Митохондриска дисфункција

Нуклеозидни и нуклеотидни аналози досега покажале во *in vitro* и *in vivo* испитувања дека предизвикуваат променлив степен на оштетување на митохондриите. Постојат извештаи за митохондриска дисфункција кај HIV негативни доенчиња изложени *in utero* и/или постнатално нуклеозидни аналози (видете дел 4.4).

Доење

Абакавир и неговите метаоболити се излачуваат во млекото на женките на стаорци во лактација. Абакавир се излачува во мајчиното млеко на луѓето.

Врз основа на повеќе од 200 пара на мајка /дете лекувани заради HIV инфекција, серумската концентрација на ламивудин кај доенчиње чии што мајки се лекувани заради HIV инфекции е многу ниска (< 4% серумски концентрации кај мајката) и прогресивно се намалува до немерливо ниво откако доенчето ќе наврши 24 недели. Не се достапни податоци за безбедност на абакавир и ламивудин применети кај бебиња помали од 3 месеци.

Се препорачува жените заразени со HIV во никој случај да не ги дојат своите деца, за да се спречи пренос на HIV.

Плодност

Испитувањата кај животни покажале дека ниту абакавир ниту ламивудин немаат никаков ефект врз плодноста (видете дел 5.3)



4.7 Влијание врз способноста за управување со возила и ракување со машини

Не се спроведени испитувања за ефектите на абакавир и ламивудин врз способноста за управување со возила и ракување со машини. Кога се размислува за способноста на пациентот да управува со возило или да ракува со машина, треба да се има на ум неговиот клинички статус и профил на несакани дејства на лекот кој содржи комбинација на абакавир и ламивудин.

4.8 Несакани дејства

Преглед на безбедносен профил

Несакани дејства забележани се кај употреба на комбинација на абакавир и ламивудин во согласност познатите профили на безбедност на абакавир и ламивудин кога се дфаваат како посебни лекови. Во многу случаи не е сосема јасно дали се тие поврзани со активните супстанции, голем број на лекови кои се употребуваат за лекување на HIV инфекција или се последица на основната болест.

Многу несакани дејства наведени во табелата дадена во подолжение се јавуваат често (гадење, повраќање, пролив, треска, летаргија, исип) кај пациенти пречувствителни на абакавир. Затоа кај пациенти со било кои од тие симптоми треба внимателно да се процени евентуалното присуство на пречувствителност (видете дел 4.4). Многу ретко се пријаувани случаи на мултиформна еритема, Стивен-Џонсонов синдром или токсична епидермална некролиза кај кои не можело да се исклучи пречувствителност на абакавир. Во такви случаи мора трајно да се прекине третманот со лекови кои содржат абакавир.

Табеларен приказ на несакани дејства

Несаканите дејства за кои се смета дека би можеле да бидат поврзани со абакавир или ламивудин наведени се според органските системи и апсолутната зачестеност на појавување дефинирана како: многу чести ($>1/10$), чести ($>1/100$ и $<1/10$), помалку чести ($>1/1000$ и $<1/100$), ретки ($>1/10\ 000$ и $<1/1000$), многу ретки ($<1/10\ 000$).

Органски систем	Абакавир	Ламивудин
Нарушување на крвта и лимфниот систем		Помалку често: неутропенија и анемија (двете понекогаш чести), тромбоцитопенија. Многу ретко: изолирана аплазија на црвени крвни клетки.
Нарушувања на имунолошкиот систем	Често: пречувствителност	
Нарушување на метаболизмот и исхрана	Често: анорексија Многу ретко: лактацидоза	Многу ретко: лактацидоза
Нарушувања на нервниот систем	Често: главоболка	Често: главоболка, несоница. Многу ретко: забележани случаи на периферна невропатија (или парестезија)
Нарушувања на дишниот систем, градниот кош и медијастинумот		Често: кашлица, назални симптоми



Нарушувања на дигестивниот систем	Често: гадење, повраќање, пролив Ретко: забележан е панкреатитис, но причинската поврзаност со третманот со абакавир не е сигурна	Често: гадење, повраќање, болка во абдоменот или грчеви, пролив. Ретко: пораст на серумски амилази Забележан се случаи на панкреатитис
Нарушувања на црниот дроб и жолчката		Помалку често: минлив пораст на нивото на ензими на црниот дроб (AST, ALT), Ретко: хепатитис
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Често: исип (без системски симптоми) Многу ретко: мултиформн а еритема, Стивен-Џонсонов синдром и токсична епидермална некролиза.	Често: исип, алопесија Ретко: ангиоедем
Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и сврзното ткиво		Често: артралгија, мускулни нарушувања Ретко: рабдомиолиза
Општи нарушувања и реакција на местото на примена	Често: треска, летаргија, замор	Често: замор, малаксаност, треска

Опис на одбрани несакани дејства

Пречувствителност на абакавир

Знаците и симптомите како на таа реакција на пречувствителност наведени се во продолжение, а утврдени се или во клинички испитувања или по ставање на лекот во промет. Знаците и симптомите пријавени кај најмалку **10% од пациентите** со реакција на пречувствителност втиснати се со затемнети букви.

Скоро сите пациенти кои развиваат реакција на пречувствителност ќе имаат треска и/или исип (обично макулопапуларен или уртикариски) како дел од синдромот, но реакции се јавиле и без исип или треска. Други главни симптоми вклучуваат гастроинтестинални, респираторни или општи симптоми како летаргија и малаксаност.

Кожа **исип** (обично макулопапуларен или уртикариски)

Дигестивен систем **гадење, повраќање, пролив, болка во абдоменот**, улцерација во устата

Респираторен систем **диспнеја, кашлица**, главоболка, синдром на респираторен дистрес кај возрасни, застој во дишењето

Разно **треска, летаргија, малаксаност**, едем, лимфаденопатија, хипотензија, конјуктивитис, анафилаксија

Невролошки/психијатриски симптоми

главоболка, парестезија

Хематолошки симптоми лимфопенија

Црн дроб/панкреас **покачено ниво на ензими на црниот дроб**, хепатитис, застој на црниот дроб

Мускулно-скелетен систем **миалгија**, ретко миолиза, артралгија, **покачено ниво на креатин фосфокиназа**

Уринарен систем **покачено ниво на креатинин**, застој на бубрежите,



Симптомите поврзани со таа реакција на пречувствителност се влошуваат со продолжување на третманот и можат да го загрозат животот, а во ретки случаи имале смртен исход.

Повторното воведување на абакавир по реакција на пречувствителност на абакавир доведува до брзо враќање на симптомите во рок од неколку часа. Таа повторна реакција на пречувствителност обично е уште потешка од првичната, а може да вклучува хипотензија опасна по живот и смрт. Слични реакции повремено се јавувале и по повторно воведување на абакавир кај пациенти кои пред прекин на третманот со абакавир имале само еден од клучните симптоми на пречувствителност (видете горе), а во ретки случаи такви реакции се појавиле и по повторно воведување на терапија кај пациенти кои претходно немале симптоми на реакција на пречувствителност (т.е. пациенти за кои претходно се сметало дека добро го поднесуваат абакавир).

Метаболни параметри

Во текот на антивирусната терапија може да се зголеми телесната тежина и да се покачи нивото на липиди и гликоза во крвта (видете дел 4.4).

Синдром на имунолошка реактивација

Кај пациенти заразени со HIV со тежок имунолошки дефицит за време на започнување на комбинирана антиретровирусна терапија може да настапи воспалителна реакција на асимптоматски или резидуални опортунистички инфекции. Забележано е дека автоимуни нарушувања (како што е Гравесовата болест) се јавуваат кај имуна реактивација но, забележано време на почеток е варијабилно така што овие настани можат да се јават многу месеци по почетокот на третманот (видете дел 4.4).

Остеонекроза

Забележани се случаи на остеонекроза, особено кај пациенти со општо признати фактори на ризик, напредна HIV болест или оние кои долго време примале комбинирана антиретровирусна терапија. Зачестеноста на оваа појава не е позната (видете дел 4.4).

Педијатриска популација

Базата на податоци за сигурност која поддржува дозирање еднаш дневно кај педијатриски пациенти доаѓа од испитувањето ARROW (COL105677) во кое 669 педијатриски испитаници заразени со HIV-1 (на возраст од 12 месеци до <17 години) примале абакавир и ламивудин еднаш или два пати на ден (видете дел 5.1). Во рамките на таа популација 104 педијатриски испитаници заразени со HIV-1, со телесна тежина од најмалку 25 kg, примале абакавир и ламивудин како и таблети со фиксна комбинација еднаш дневно. Не се идентификувани дополнителни безбедносни прашања кај педијатриските испитаници кои примале доза еднаш или два пати на ден во споредба со возрасните пациенти.

Пријавување на несакани дејства

По добивање на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано пратење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање на несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот



центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Не се забележани никакви специфични симптоми ниту знаци како последица на акутно предозирање со абакавир или ламивудин, освен оние наведени во делот за несакани дејства.

Ако дојде до предозирање, пациентот треба да се следи за да се воочат знаците на токсичност (видете дел 4.8), како и да се применат вообичаените мерки на супортивен третман доколку за тоа се укаже потреба. Бидејќи ламивудин може да се отстрани со дијализа, предозирањето може да се лекува со континуирана хемодијализа иако таа мерка до сега не била испитувана. Не е познато дали може абакавир да се излачува со перитонеална дијализа или хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамички својства

Фармакотерапевтска група: Антивирусни лекови за системско лекување, антивирусни лекови за терапија за HIV, комбинација. АТС ознака: J05AR02

Механизам на дејствување: Абакавир и ламивудин се инхибитори на нуклеозид реверзна транскриптаза (NRTI), и се силни селективни инхибитори на репликација на HIV-1 и HIV-2 (LAV2 и EHO). И абакавир и ламивудин се метаболизираат доследно на интраклеточната киназа во своите активни метаболити, 5'-трифосфати (TP) кои се активни соединенија. Ламивудин-TP и карбовир-TP (активен трифосфатен облик на абакавир) се супстрати и компетитивни инхибитори на HIV реверзна транскриптаза (RT). Но, нивното главно противовирусно дејство се врши преку инкорпорирање на монофосфатен облик во ланец на вирусна ДНК, што резултира со прекин на тој ланец. Трифосфатите на абакавир и ламивудин покажуваат значајно помал афинитет за ДНК полимеразата на клетките на домаќинот.

Не се забележани антагонистички ефекти *in vitro* со примена на ламивудин и други антиретровирусни лекови (тестирани лекови: диданозин, неврапин и зидовудин). Антивиралната активност на абакавир во културата на клетките не била антагонизирана кога се употребувал во комбинација со нуклеозидни инхибитори на реверзна транскриптаза (NRTI) диданозин, емтрицитабин, ламивудин, ставудин, тенофовир или зидовудин, со нуклеозидни инхибитори на реверзна транскриптаза (NNRTI) неврапин или инхибитор на протеаза (PI) ампренавир.

Антивирусна активност *in vitro*

Се покажало дека абакавир и ламивудин ја инхибираат репликацијата на лабораториски соеви и клинички изолати на HIV кај различни видови клетки, вклучувајќи трансформирани клетки од линијата на Т лимфоцити, клеточни линии кои настанале од моноцити/макрофаги и примарни култури на активирани лимфоцити од периферна крв (PBLs) и моноцити/макрофаги. Концентрацијата на лекот потребна за ефект на вирусна репликација за 50% (EC 50) или 50% инхибиторна концентрација (IC 50) зависеа од видот на вирусот и клетките.



Средната вредност EC_{50} за абакавир против лабораториските соеви HIV-1HXB и HIV-1HXB2 се движела од 1,4 до 5,8 μM . Средната вредност EC_{50} за ламивудин против лабораториските соеви на HIV-1 се движела од 0,007 до 2,3 μM . Средните вредност EC_{50} против лабораториските соеви HIV-2 (JAB2 и EXO) се движеле од 1,57 до 7,5 μM за абакавир и од 0,16 до 0,511 μM за ламивудин.

Вредностите EC_{50} за абакавир против HIV-1 група M, подтипови (A-G) се движеле од 0,002 до 1,179 μM , против група O од 0,022 до 1,21 μM , и против HIV-2 изолат, од 0,024 до 0,49 μM . За ламивудин, вредностите EC_{50} против HIV-1 на подтиповите (A-G) се движеле од 0,001 до 0,170 μM , против групата O од 0,030 до 0,160 μM и против HIV-2 изолат од 0,002 до 0,120 μM во периферната крв на мононуклеарните клетки.

Процента на почетните примероци на HIV-1 на нелекувани пациенти кои не се поврзани со супституција на аминокиселини поврзани со резистенција се вршела или со повеќе циклусен Virco Antivirogram тест (анг. *multi-cycle Virco Antivirogram TM assay*) ($n=92$ во испитување COL40263) или тест со еден циклус (*Monogram Biosciences PhenoSense TM assay*) ($n=138$ во испитувањето ESS30009). Тоа резултирало со средна вредност EC_{50} од 0,912 μM (опсег: 0,493 до 5,017 μM) и 1,26 μM (опсег 0,72 до 1,91 μM) за абакавир и средна вредност EC_{50} од 0,429 μM (опсег: 0,200 до 2,007 μM) и 2,38 μM (1,37 до 3,68 μM) за ламивудин.

Анализата на фенотипска чувствителност на клинички изолати од пациенти со HIV-1 група M, не-B подтипови а кои не примиле антиретровирусни лекови, во три испитувања покажале дека сите вируси биле целосно чувствителни на абакавир и ламивудин, едно испитување со 104 изолати кои вклучувале подтипови A и AI ($n=26$), C ($n=1$), D ($n=66$) и циркулирачки рекомбинантни форми (CRFa) AD ($n=9$), CD ($n=1$), и Комплексни рекомбинанти срх помеѓу подтипови ($n=1$), друго испитување со 18 изолати вклучувало подтип G ($n=14$) и CRF_AG ($n=4$) од Нигерија, и трето испитување со шест изолати ($n=4$ CRFAG, $n=1$ A и $n=1$ неодредено од Абиџан (Брегот на слоновата коска).

HIV-1 изолати (CRF01_AE, $n=12$; CRF02_AG, $n=12$; и подтип C или CRF_AC, $n=13$) од 37 нелекувани пациенти од Африка и Азија биле чувствителни на абакавир (IC_{50} промена $<2,5$ пати), и ламивудин (IC_{50} промена $<3,0$ пати), освен во случајот на два CRF02_AG изолати кај кои примената за абакавир била 2,9 и 3,4 пати. Изолати од групата O кои се добиени од пациенти кои не примале антивирусна терапија биле високо чувствителни на испитуваната активност на ламивудин.

Комбинацијата на абакавир и ламивудин покажала еквивалентно антивирусно дејство кај клеточни култури според изолатите кои не припаѓале на подтипот B како кон HIV-2 изолатите со еквивалентна антивирална активност како и кон оние од самиот подтип B.

Резистенција

In vivo резистенција

Одбрани се изолати на HIV-1 кои биле резистентни на абакавир *in vitro* кај два соја на HIV-1(HXB2) и биле поврзани со специфични генотипски промени RT на кодирачкиот предел (кодони M184V, K65R, L74V и Y115). Прво дошло до селекција на M184V мутација која резултирала со двојно зголемување на IC_{50} . Понтамошниот премин со зголемување на концентрациите на лекот резултирал со селекција на двојни RT мутации на 65R/184V и 74V/184V или тројна мутација 74V/115Y/184V.



Две мутации допринеле за промена на чувствителноста на абакавир 7 до 8 пати, а во комбинација од три мутација била потребна за промена на чувствителноста на абакавир поголема од 8 пати. Со преминот на клиничкиот изолат RTMC кој е резистентен на зидовудин исто така дошло до M184V мутации.

Резистенцијата на HIV-1 на ламивудин вклучува промена на аминокиселините вклучува промена на аминокиселините M184I или почесто M184V во близина на активното место на вирусна RT. Преминот на HIV-1 (HXB2) низ постепено зголемувана 3TC концентрациј реузлтурало со вируси кои се резистентни на ламивудин (>100 до >500 пати) со оглед на избор на мутација RT M184I или V мутације. IC_{50} за див сој на HXB2 изнесувала 0,24 до 0,6 tM, додека IC_{50} за M184V која содржи HXB2 изнесувала >100 до 500 μ M.

Антивирусна терапија според генотипска/фенотипска отпорност

Резистенција in vivo (претходно нелекувани пациенти)

Кај пациенти заразени со HIV-1, кои примале антиретровирусна терапија која вклучува ламивудин доаѓа до создавање на варијатни M184V или M184I.

Изолатите на повеќето пациенти од клучни клинички испитувања, кај кои со терапијата која содржи абакавир изостанал вирусолошки одговор, покажале или никакво поместување од почетните вредности поврзани со NRTI (45%) или само селекција M184V или M184I (45%). Вкупната зачестеност на селекција M184V или M184I била висока (54%) додека помалку чести биле селекциите L74V (5%), K65R (1%) и Y115F (1%) (видете ја табелата дадена подолу). Утврдено е дека вклучувањето на зидовудин во терапијата ја намалува зачестеноста на селекција L74V и K65R во присуство на абакавир (со зидовудин: 0/40, без зидовудин: 15/192, 8%).

Третман	Абакавир + Комбивир ¹	Абакавир + ламивудин + NNRTI	Абакавир + ламивудин + PI (или PI/ритонавир)	Вкупно
Број на пациенти	282	1094	909	2285
Број на изостанувања на вирусолошки одговор	43	90	158	306
Број на генотипови за време на	40(100%)	51 (100%) ²	141 (100%)	232(100%)
K65R	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
L74V	0	9(18%)	3 (2%)	12 (5%)
Y115F	0	2 (4%)	0	2(1%)
M184V/I	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
TAMs3	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Комбивир е фиксна комбинација на ламивудин и зидовудин
2. Вклучувајќи три неуспеха одневирусен карактер и 4 непотврдени изостанувања на вирусолошки одговор.
3. Број на пациенти со >1 мутација на аналог на тимидин (TAMs, "Thymidine Analogue Mutations").



До селекција на мутација на аналог на тимидин (ТАМ) може да дојде кога аналозите на тимидин се поврзани со абакавир. Во мета анализа на 6 клинички испитувања, селекциите на мутација на аналог на тимидин не се утврдени во режимите на третмани кои вклучувале абакавир без зидовудин (0/127), но утврдени се во режимите на третман кои вклучувале и абакавир и аналог на тимидин зидовудин (22/86, 26%).

Резистенција *in vivo* (претходно лекувани пациенти)

Кај пациенти заразени со HIV-1 кои примале антиретровирусна терапија која вклучува ламивудин и кои покажуваат висока резистенција на ламивудин, доаѓа до создавање на варијанти M184V или M184I. Податоците *in vitro* укажуваат дека со продолжување на употребата на ламивудин покрај развојот на M184V би можело да се осигури резидуално антиретровирусно делување (веројатно заради оштетување на вирусот). Клиничкото значење на овие наоди не е утврдено. Уште повеќе, достапните клинички податоци се многу ограничени и не дозволуваат никаков сигурен заклучок. Во секој случај, воведувањето на чувствителни NRTI треба секгаш да има предност над продолжување на третманот со ламивудин. Затоа продолжувањето на третманот со ламивудин покрај појавата на мутација на M184V треба да се разгледа само во случаи кога не се достапни други активни NRTI.

Во клинички изолати на пациенти со неконтролирана репликација на вирусот кои претходно биле лекувани со други инхибитори на нуклеозиди и се резистентни на нив, забележано е клинички значајно намалување на чувствителноста на абакавир. Во мета анализа 5 клинички испитувања во кои абакавир е додаден за да се засили терапијата, од вкупен број на 166 пациенти, 123 (74%) имале M184V/I, 50 (30%) имале T215Y/F, 45 (27%) имале M41L, 30 (18%) имале K70R, а 25 (15%) имале D67N. Не е утврден K65R, додека L74V и Y115F се јавила помалку често (<3%). Моделот на логистичка регресија со предвидливи вредности за генотип (прилагоден за почетна плазматска вредност HIV-1RNA [vRNA], број на CD4+ клетки, број и траење на претходни антиретровирусни терапии) покажал дека присуството на 3 или повеќе мутации поврзани со резистенција на NRTI поврзано со намалување на одговор во 4 недела на третман ($p=0,015$), а присуство на 4 или повеќе мутации просечно во 24 недела ($p<0,012$). Освен тоа, инсерцискиот комплекс на место 69 или мутација Q151M, која обично се наоѓа во комбинација со A62V, V75I, F77L и F116Y, предизвикуваат високо ниво на резистенција на абакавир.

Почетна мутација на реверзна транскриптаза	4 недела (n = 166)		
	N	Средна вредност на промени vRNA (logio c/ml)	Процент s <400 копија/ml vRNA
Без мутација	15	-0,96	40%
Само M184V	75	-0,74	64%
Било која поединечна мутација NRTI	82	-0,72	65%
Било кои две мутации поврзани со NRTI	22	-0,82	32%
Било кои три мутации поврзани со NRTI	19	-0,30	5%
Четири или повеќе мутации поврзани со NRTI	28	-0,07	11%

Фенотипска резистенција и вкрстена резистенција:

За фенотипска резистенција на абакавир потребна е мутација на M184V со најмалку уште една мутација предизвикана од абакавир или мутација на M184V со повеќекратни мутации на аналог на тимидин. Фенотипска вкрстена резистенција со други NRTI во присуство само на M184V или само на M184I е ограничена. Зидовудин, диданозин, ставудин и тенофовир одржуваат антивирусна активност против такви варијанти на HIV-1. Присуството на M184V со K65R предизвикува вкрстена резистенција помеѓу абакавир, тенофовир, диданозин и ламивудин, а присуството на M184V со L74V предизвикува вкрстена резистенција помеѓу абакавир, диданозин и ламивудин. Присуството на M184V со Y115F предизвикува вкрстена резистенција помеѓу абакавир и ламивудин.

Достапните алгоритми за интерпетација на генотипска резистенција на лекови како и комерцијално достапни тестови на чувствителност утврдиле клинички критериуми за намалена активност на абакавир и ламивудин како и одвоени ентитети на лекови за предвидување на чувствителност, делумна чувствителност или резистенција врз основа или на директно мерење на чувствителност или пресметување на HIV-1 резистенциски фенотип од вирусен генотип. За правилна примена на абакавир и ламивудин потребно е да се следат важечките алгоритми на резистенција.

Вкрстената резистенција помеѓу абакавир или ламивудин и антиретровирусни лекови од други групи (на пр. PI или NNRTI) не е веројатна.

Клиничко искуство

Клиничкото искуство со комбинација на абакавир и ламивудин во еднодневен режим главно се базира на четири испитувања на претходно нелекувани пациенти, CNA30021, EPZ104057 (HEAT испитување), ACTG5202, како и CNA109586 (ASSERT испитување) и две испитувања во кај претходно лекувани пациенти CAL30001 и ESS30008.

Претходно нелекувани пациенти

Режимот на дозирање на комбинација на абакавир и ламивудин еднаш дневно го поддржува мултицентричното, двојно слепо, контролирано испитување (CNA30021) во траење од 48 недели, спроведено кај 770 претходно нелекувани возрасни пациенти заразени со вирусот HIV. Тие биле претежно асимптоматски пациенти со HIV инфекција (CDC стадиум A). Тие биле рандомизирани во две групи кои примале или абакавир (ABC) 600 mg еднаш дневно или абакавир 300 mg два пати дневно во комбинација со ламивудин 300 mg еднаш дневно и ефавиренз 600 mg еднаш дневно. Резултатите се сумирани според подгрупите во табелата подолу:

Резултат од ефикасноста во 48 недели во испитување на ознаката CNA30021 кон почетните HIV-1 RNA и CD4 групи (испитаниците кои не примале терапија ITTe TLOVR ART).

	ABC QD +3TC+EFV (n=384)	ABC BID +3TC+EFV (n=386)
ITT-E Популација	Удел со HIV-1 RNA <50 копија/ml	
анализа		
Сите испитаници	253/384 (66%)	261/386 (68%)



Почетна RNA категорија <100 000 копија/ml	141/217(65%)	145/217(67%)
Почетна RNA категорија ≥100 000 копија/ml	112/167 (67%)	116/169 (69%)
Почетна CD4 категорија <50	3/6 (50%)	4/6 (67%)
Почетна CD4 категорија 50-	21/40 (53%)	23/37 (62%)
Почетна CD4 категорија 101-	57/85 (67%)	43/67 (64%)
Почетна CD4 категорија 201-	101/143 (71%)	114/170 (67%)
Почетна CD4 категорија >350	71/109 (65%)	76/105 (72%)
>1 log на намалување на HIV RNA или <50 cp/ml сите испитаници	372/384 (97%)	373/386 (97%)

Во двата режима на третман забележен е силен клинички успех (проценета разлика во третманот: 1,7; 95% CI —8,4; 4,9 Од тие резултати може да се заклучи со 95% веројатност- (CI) дека стварната разлика не е поголема од 8,4% во корист на дозирање два пати на ден. Таа потенцијална разлика е доволно мала да се донесе конечен заклучок дека дозирањето на абакавир еднаш дневно е подеднакво важно како и дозирањето од два пати дневно.

Забележана е мала вкупна инциденција на изостанок на вирусолошки одговор (вирусно оптеретување > 50 копија/ml), слична во двете групи (10% во групата лекувана еднаш на ден и 8% во групата лекувана два пати на ден. Во мал примерок за генотипска анализа забележан е тренд кон кон зголемена стапка на мутации поврзани со NRTI при дозирање на абакавир еднаш дневно во однос на дозирање два пати на ден. Заради ограничени податоци од ова испитување не можат да се извлечат цврсти заклучоци. Постојат противречни податоци за некои компаративни испитувања на комбинација на абакавир и ламивудин на пример HEAT, ACTG5202 и ASSERT:

EPZ104057 (HEAT испитување) е рандомизирано, двојно слепо, плацебо поврзано, 96-неделно, мултицентрично испитување со примарна цел процена на релативната ефикасност на абакаври/ламивудин (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) и тенфовир/емтрицитабин (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), поединечно даван еднаш дневно во комбинација со лопинавир/ритонавир (LPV/r, 800 mg/200 mg) кај HIV инфицирани претходно нелекувани возрасни. Анализа на примарната ефикасност е спроведена во 48 недела со продолжување на испитувањето до 96 недела, и не се покажала инфериорна. Резултатите се прикажани подолу:

Вирусолошки одговор врз основа на плазматските нивоа на HIV-1 RNA < 50 копија/ml ITT- изложена популација M=F вклучена промена.

Вирусолошки одговор	ABC/3TC +LPV/r (N = 343)		TDF/FTC + LPV/r (N = 345)	
	Недела 48	Недела 96	Недела 48	Недела 96
Вкупен одговор (одделен врз основа на HIV-1 RNA)	231/343 (68%)	205/343 (60%)	232/345 (67%)	200/345 (58%)
Одговор врз основа на HIV-1 RNA <100 000 c/ml	134/188 (71%)	118/188 (63%)	141/205 (69%)	119/205 (58%)
Одговор врз основа на HIV-1 RNA >100 000 c/ml	97/155 (63%)	87/155 (56%)	91/140 (65%)	81/140 (58%)

Сличен вирусолошки одговор е забележан за дваа режима (точно проценета разлика во третманот во 48 недела: 0,39%; 95% CI: -6,63; 7,40).

Испитувањето ACTG 5202 е мултицентрично, компаративно, рандомизирано, двојно слепо испитување на абакавир/ламивудин или емтрицитабин/тенофовир во комбинација со отворено испитување на ефавиренз или атазанавир/ритонавир во третман на претхно нелекувани пациенти заразени со HIV-1. Пациентите се избрани врз основа на избор заснован на нивото на HIV-1 RNA <100 000 и >100 000 копии/ml во плазмата.

Привремена анализа од испитувањето ACTG 5202 открила дека абакавир/ламивудин бил поврзан со статистички значаен повисок ризик од изостанок на вирусолошки одговор во споредба со емтрицитабин/тенофовир (дефиниран како вирусолошко оптоварување >1000 копии/ml во 16 или по 16 недела и пред 24 недела како HIV-RNK ниво >200 копии/ml во 24 или по 24 недела) кај избрани пациенти со вирусолошко оптоварување 2100 000 копии/ml (проценет сооднос на ризик 2,33; 95% CI: 1,46; 3,72; $p=0,0003$). Со оглед на забележаните разлики во ефикасноста, Одборот за безбедност на податоците и надзор (анг *Data Safety Monitoring Board - DSMB*) препорачал да се разгледа промената во третманот кај сите пациенти со високо вирално оптоварување. Пациентите со ниско вирално оптоварување оставени се во испитувањето како слепа проба. Анализата на податоци за пациентите со ниско вирално оптоварување не покажала значајни разлики помеѓу неуклеозидните основи во однос на пациентите без изостанок на вирусолошки одговор во 96 недела. Резултатите се прикажани подолу: 88,3% со ABC/3TC во однос на 90,3% со TDF/FTC кога се употребуваат со атазанавир/ритонавир како трет лек, разлика во третманот — 2,0% (95% CI — 7,5%; 3,4%), 87,4% со ABC/3TC во однос на 89,2% со TDF/FTC кога се употребува со ефавиренз како трет лек, разлика во третманот — 1,8% (95% CI — 7,5%; 3,9%).

CNA109586 (испитување ASSERT) е мултицентрично, отворено, рандомизирано испитување за абакавир/ламивудин (ABC/3TC, 600mg/300mg) и тенофовир/емтрицитабин (TDF/FTC, 300mg/200mg), секој лек даван еднаш дневно со ефавиренз (EFV, 600mg), антиретровирусно нелекувани, HLAB* 5701 негативни, возрасни пациенти заразени со HIV-1.

Виролошките резултати се прикажани во табелата подолу:

Виролошки одговор во 48 недела ITT+ Изложена популација <50 копии/ml TLOVR

	ABC/3TC + EFV (N =192)	TDF/FTC + EFV (N =193)
Вкупен одговор	114/192 (59%)	137/193 (71%)
Одговор врз основа на HIV-1 RNA <100 000 c/ml	61/95 (64%)	62/83 (75%)
Одговор врз основа на HIV-1 RNA >100 000 c/ml	53/97 (55%)	75/110 (68%)



Во 48 недела забележана е пониска стапка на вирусолошки одговор кај ABC/3TC во споредба со TDF/FTC (точен проценета разлика во третманот: 11,6%; 95% CI: 2,2; 21,1).

Претходно лекувани пациенти

Податоците од две испитувања, CAL30001 и ESS30008 покажале дека комбинацијата абакавир и ламивудин еднаш дневно или абакавир во доза од 300 mg еднаш на ден или два 150 mg два пати на ден.

Во испитувањет CAL30001, 182 пациенти кои при претходно лекување немале вирусолошки одговор се рандомизирани така што во текот на 48 недели добивале или комбинација на абакавир еднаш на ден или абакавир во доза од 300 mg два пати дневно со ламивудин 300 mg еднаш дневно во двата случаи во комбинација со тенфовир и некои инхибитори на протеаза или некои ненуклеозиден инхибитор на реверзна транскриптаза. Подеднакво намалување на HIV-1 RNK, одредено според просечната површина под кривата намалено за почетните вредности, покажуваат дека групата која примала комбинација на абакавир и ламивудин е подеднакво важна како група која примала абакавир плус ламивудин еднаш дневно (AAUCMB; $-1,65 \log_{10}$ копија/ml наспроти $-1,83 \log_{10}$, копија/ml, 95% CI; $-0,13$; $0,38$). Во двете групи (вклучена популација) бил сличен и уделот на пациенти со HIV-1 RNK < 50 копија/ml (50% во однос на 47%,) како и оние со < 400 копии/ml (54% во однос на 57%) во 48 недела.

Но, бидејќи во испитувањето биле вклучени пациенти кои претходно биле лекувани само умерено и дека почетното вирусно оптоварување во двете испитувани групи не било урмнотежено, при интерпретација на овие резултати било потребно внимание.

Во испитувањето ESS30008, 260 пациенти кај кои при претходниот третман со абакавир во доза од 300 mg два пати на ден и ламивудин во доза од 150 mg два пати на ден со инхибитор на протеаза (IP) или ненуклеозиден инхибитор на реверзна транскриптаза дошло до супресија на вирусот, рандомизирани се така што во 48 недела или продолжиле со тој режим или преминале на третман со комбинација на абакавир и ламивудин и некој инхибитор на протеаза или ненуклеозиден инхибитор на реверзна транскриптаза. Резултатите во 48 недела покажуваат дека во групата која примала комбинација на абакавир и ламивудин вирусолошкиот одговор бил подеднаков (неинфериорен) одговор во групата која примала абакавир и ламивудин, врз основа на процентот на пациенти со HIV-1 RNK < 50 копии/ml (90%, односно 85%, 95% CI; $-2,7$; $13,5$).

Индексот на генотипска чувствителност (GSS) не е утврден преку MAN за комбинација на абакавир/ламивудин.

Уделот на порано лекувани пациенти во испитувањето CAL30001 кои имале HIV-RNA < 50 копии/ml во 48 недела, според индексот на генотипска чувствителност во оптимизиран основен третман (анг. *Optimized background therapy*) (OBT) е прикажан во табела. Било проценувано и влијанието на главните мутации дефинирани според IAS-USA на абакавир или ламивудин како и мутациите поврзани со повеќекратна -NRTI резистенција според бројот на почетни мутации во текот на одговорот. GSS добиен е од Монограмски извештаи на начин што на чувствителни вируси врз основа на бројот на лекови во режимот била доделена вредност "1-4", а на вирусите со намалена чувствителност им била доделена вредност "0". Индексот на генотипска чувствителност не е утврден за сите пациенти на самиот почеток. Слични удели на пациенти во групите кои примале абакавир еднаш или два пати дневно во испитувањето CAL30001 имале GSS индекси < 2 или > 2 така што до 48 недела успешно постигнале супресија на < 50 копии/ml.

Удел на пациенти во испитувањето CAL30001 со <50 копии/ml во 48 недела според генотипска чувствителност во ОВТ и број на почетни мутации

		ABC/3TC FDC QD (n=94) Број на почетни мутации ¹			ABC BID +3TC QD (n=88)
Генотипска SS во ОВТ	Сите	0-1	2-5	6+	Сите

<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%)
Неознато	8/14(57%)	6/14(43%)	2/14(14%)	0	2/6 (33%)
Сите	47/94 (50%)	30/94 (32%)	17/94(18%)	0	41/88 (47%)

¹Главни мутации IAS-USA на абакавир или ламивудин и мутации поврзани со повеќекратна –NRTI резистенција.

Во испитувањата CNA109586 (ASSERT) и CNA30021 кои се спроведени кај нелекувани пациенти, генотипските податоци добиени се само кај подгрупи на пациенти при избор или при почеток на испитувањето како и за оние пациенти кои го задоволуваат критериумот на изостанок на вирусолошки одговор. Делумната подгрупа на податоци за пациенти од CNA30021 е табеларно прикажана, но мора да се интерпретираат внимателно. Индексите на чувствителност на лекот доделени се за секој вирусен генотип на пациентот со помош на ANRS 2009 HIV-1 алгоритам за генотипска резистенција на лековите. На секој лек во режимот кој е чувствителен, доделен му е индекс 1, а лековите за кои ANRS алгоритмот предвидува резистенција добиле вредност "0".

Удел на пациенти во испитувањето CNA30021 кои во 48 недела имале <50 копии/ml според индексот на генотипска чувствителност во ОВТ и број на почетни мутации

		ABC QD + 3TC QD + EFV QD (N=384) Број на почетни мутации ¹			ABC BID+ 3TC QD + EFV QD (N=386)
Генотипска SS во ОВТ	Svi	0-1	2-5	6+	Сите
<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%)
Сите	60/125 (48%)	59/125 (47%)	1/125 (<1%)	0	60/120 (50%)

Педијатриска популација

Споредбата на режимот со употреба на абакавир и ламивудин еднаш дневно во однос на употреба два пати дневно спроведена е во склоп на рандомизирано, мултицентрично, контролирано испитување на педијатриски пациенти заразени со HIV. Во испитувањето ARROW (COL105677) биле вклучени 1206 педијатриски пациенти на возраст од 3 месеци до 17 години, кај кои лековите биле дозирани во согласност со препораките за дозирање според телесната тежина, објавени во директивите за третман на Светската здравствена организација (Антиретровирусна терапија за доенчиња и деца заразени со HIV, 2006).

По 36 недели третман со режим кој вклучувал употреба на абакавир и ламивудин два пати на ден, биле рандомизирани 669 испитаници погодни за тоа или за продолжување на третманот со дозирање од два пати дневно или запремин на третман со абакавир и ламивудин еднаш дневно во текот од најмалку 96 недели. Во рамките на таа популација 104 пациенти, со телесна тежина од најмалку 25 kg, примале 600 mg абакавир и 300 mg ламивудин еднаш дневно во форма на таблети со фиксна комбинација на дозата, со средно време на траење на изложеност на лекот од 596 дена. Од 669 испитаници рандомизирани во тоа испитување (на возраст од 12 месеци до < 17 години), групата која примала абакавир/ламивудин еднаш дневно била неинфериорна група која ги примала тие лекови два пати дневно, според однапред одредена граница на неинфериорност од -12% за примарна мерка на исход од <80 копии/ml во 48 недела, како и во 96 недела (секундарна мерка на исход) и за сите други испитувани гранични вредности (<200 копии/ml, <400 копии/ml, <1000 копии/ml), од кои сите биле значајни во рамките на споменатата граница на неинфериорност. Анализите на подгрупите во кои била испитувана хетерогеноста на дозирање еднаш дневно наспроти дозирање два пати на ден не покажале значајно влијание на полот, возраста ниту на вирусното оптеретување при рандомизација. Заклучоците потврдиле неинфериорност независно од методот на анализа.

Кај 104 пациенти кои примале комбинација на абакавир и ламивудин, вклучувајќи ги и оние со телесна тежина помеѓу 40 и 25 kg супресијата на вирусот била слична.

5.2 Фармакокинетички својства

Докажано е дека фиксната комбинација на абакавир/ламивудин (FDC) е биоеквивалентна на одвоена употреба на ламивудин и абакавир. Тоа е докажано во тринасочно вкрстено испитување на биоеквиваленција со една доза на FDC земена на гладно наспроти 2 x 300 mg абакавир и 2 x 150 mg ламивудин (таблети) (на гладно) наспроти FDC со висококалоричен оброк кај здрави доброволци (n=30). Врз основа на површината под кривата на концентрација во плазмата во зависност од времето (AUC) и максималната концентрација (C_{max}) заклучено е дека на гладно нема значајни разлики во обемот на апсорпција на секоја компонента. Исто така не се забележани клинички значајни ефекти на храната врз употреба на фиксната комбинација на гладно или со оброк. Овие резултати укажуваат дека фиксната комбинација може да се зема независно од оброкот. Фармакокинетичките својства на ламивудин и абакавир опишани се во понтамошниот текст.

Апсорпција

Абакавир и ламивудин брзо и добро се апсорбираат од гастроинтестиналниот систем по орална употреба.

Апсолутната биорасположивост на оралната форма на абакавир кај возрасни изнесува околу 83%, а на ламивудин 80-85%.

Средното време (t_{max}) во кое се постигнува максимална концентрација во серумот е околу 1,5 часа за абакавир и 1,0 часа за ламивудин. По поединечна доза од 600 mg абакавир, среедната C_{max} изнесува 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (коефициент на варијација (CV) 28%), а средниот AUC_{∞} 11,95 $\mu\text{g.h/ml}$ (CV 21%). По повеќекратната перорална употреба на ламивудин во доза од 300 mg еднаш дневно во текот на 7 дена средниот C_{max} во



состојба на динамичка рамнотежа изнесува $2,04 \mu\text{g/ml}$ (CV 26%), а средниот AUC₂₄ $8,87 \mu\text{h/ml}$ (CV 21%).

Дистрибуција

Интравенските испитувања со абакавир и ламивудин покажале дека очигледниот обем на дистрибуција изнесува околу $0,8 \text{ l/kg}$ односно $1,3 \text{ l/kg}$. Испитувањата за врзување на протеините на плазмата *in vitro* покажуваат дека абакавир во терапевтски концентрации се врзува слабо до умерено (-49%) за протеините на човечката плазма. Ламивудин покажува линеарна фармакокинетика во опсег на терапевтски дози и ограничено се врзува за протеините во плазмата *in vitro* (< 36%). Тоа укажува на мала веројатност за интеракција со други лекови заради потиснување од местото на врзување на протеините на плазмата.

Податоците покажуваат дека абакавир и ламивудин продираат во централниот нервен систем (S2S) и влегуваат во цереброспиналната течност (CST). Испитувањата со абакавир покажуваат соодност на CST во однос на плазматската AUC помеѓу 30 до 44%. Забележаните вредности на врвни концентрации се 9 пати поголеми од IC₅₀ на абакавир од $0,08 \mu\text{g/ml}$ или $0,26 \mu\text{M}$ кога абакавир се дава во доза од 600 mg два пати на ден.

Средниот сооднос на концентрација на ламивудин во алкохол и серум 2-4 часа по перорална употреба изнесува околу 12%. Вистинскиот опсег на продирање на ламивудин во централниот нервен систем и поврзаноста со клиничката ефикасност не е познат.

Биотрансформација

Абакавир примарно се метаболизира во црниот дроб, а помалку од 2% од употребената доза се излачува преку бубрезите во непроменета форма. Главните патишта на метаболизам кај кај човекот се одвиваат со помош на алкохол дехидрогеназа и глукоронидација и при тоа се создава 5'-карбоксилна киселина и 5'-глукуронид, кој го сочинуваа 66% од употребената доза. Тие метаболити се излачуваат во урината. Метаболизмот преставува помалку важен пат на елиминација на ламивудин. Ламивудин во најголем дел се отстранува со излачување преку бубрезите во непроменета форма. Веројатноста за метаболички интеракции на ламивудин со други лекови е мала заради малиот опсег на метаболизам во црниот дроб (5 - 10%).

Елиминација

Средниот полуживот на абакавир е околу 1,5 часа. По повеќекратните орални дози на абакавир од 300 mg два пати на ден немало значајно насобирање на лекот. Елиминацијата на абакавир се врши преку метаболизмот на црниот дроб а со подоцна екскреција на метаболитите примарно преку урината. Метаболитите и непроменетиот абакавир го чинат околу 83% од вкупната употребена доза која се излачува со урината. Остатокот се елиминира со фецесот.

Забележаното полувреме на елиминација на ламивудин изнесува 5,7 часа. Средната вредност на системскиот клиренс на ламивудин изнесува околу $0,32 \text{ l/h/kg}$, најголем дел со бубрежен клиренс (>70%) преку органскиот катјонски транспортен систем. Испитувањата кај пациенти со оштетување на бубрезите покажуваат дека дисфункцијата на бубрезите влијае врз елиминацијата на ламивудин. Не се препорачува употреба на комбинација на абакавир и ламивудин кај пациенти со

клиренс на креатинин $< 50 \text{ ml/min}$ бидејќи не може да се изврши поребното прилагодување на дозата (видете дел 4.2).

Внатреклеточна фармакокинетика

Во испитувањето на 20 пациенти заразени со вирусот HIV, кои примале абакавир во доза од 300 mg двапати дневно при што една доза од 300 mg земале пред 24 часа од земање на примероци, геометриски средини на терминален внатреклеточен полуживот на карбовир-TP во состојба на динамичка рамнотежа изнесувала 20,6 часа во споредба со геометриската средина на полуживотот на абакавир во плазмата од 2,6 часа. Во вкрстено испитување на 27 пациенти заразени со вирусот HIV, внатреклеточната изложеност на карбовир -TP била поголема при дозирање од 600 mg абакавир еднаш дневно ($AUC_{24,ss} + 32 \%$, $C_{max24, ss} + 99 \%$ и $C_{trough} + 18 \%$) во споредба со 300 mg два пати дневно. За пациенти кои добиваат ламивудин во доза од 300 mg еднаш дневно, терималниот внатреклеточен полуживот на ламивудин -TP-бил продолжен на 16- 19 часа во споредба со полуживотот на ламивудин во плазмата од 5-7 часа. Во вкрстено испитување на 60 здрави доброволци, внатреклеточните фармакокинетички параметри на ламивудин-TP биле слични ($AUC_{24,ss}$ $C_{max24,ss}$) или пониски ($C_{trough} - 24 \%$) кога ламивудин бил применет во дози од 300 mg еднаш дневно во однос на дозирање на од 150 mg два пати дневно. Општо, овие податоци ја поддржуваат употребата на ламивудин во доза од 300 mg и абакавир во доза од 600 mg еднаш дневно во третман на пациенти со HIV инфекција. Освен тоа, ефикасноста и нештетноста на оваа комбинација употребена еднаш дневно докажана е во пивотално клиничко испитување (CNA30021- видете клиничко искуство).

Посебни популации на пациенти

Оштетување на црниот дроб

Фармакокинетичките податоци достапни се поединечно за абакавир и ламивудин.

Абакавир примарно се метаболизира во црниот дроб. Фармакокинетиката на абакавир испитувана е кај пациенти со благо оштетување на црниот дроб (Child-Pugh вредности 5-6) кои примеле еднократна доза од 600 mg; средната вредност (опсег) на AUC вредностите изнесувала 24,1 (10,4 до 54,8) $\mu\text{g.h/ml}$. Резултатите покажале просечен (90% CI) пораст на AUC на абакавир за 1,89 пати [1,32; 2,70] и продолжување на полувремето на елиминација за 1,58 пати [1,22; 2,04]. Не може да се даде конечна препорака за редукција на дозата кај пациенти со благо оштетување на црниот дроб заради значителни варијации во изложеноста на абакавир.

Податоците добиени кај пациенти со умерени до тешки оштетувања на црниот дроб покажале дека оштетувањето на функцијата на црниот дроб не влијае значајно на фармакокинетиката на ламивудин.

Врз основа на податоците добиени за абакавир, комбинацијата на абакавир и ламивудин не се препорачува кај пациенти со умерени или тешки оштетувања на црниот дроб.

Оштетување на бубрезите

Фармакокинетичките податоци достапни се поединечно за абакавир и ламивудин. Абакавир примарно се метаболизира преку црниот дроб, а помалку од 2% се излачува преку урината во непроменета форма.



Фармакокинетиката на абакавир кај пациенти со краен стадиум на бубрежна болест слична е како кај пациенти со нормална функција на бубрезите. Испитувањата со ламивудин покажуваат дека заради намален клиренс, концентрациите во плазмата се зголемени (AUC) кај пациенти со оштетување на функцијата на бубрезите. Не се препорачува употреба на таблети со фиксна комбинација на дозата на абакавир и ламивудин кај пациенти со клиренс на креатинин од $< 50 \text{ ml/min}$ бидејќи не може да се спроведе потребно прилагодување на дозата.

Постари лица

Не се достапни фармакокинетички податоци кај пациенти постари од 65 години.

Педијатриска популација:

Абакавир брзо и добро се апсорбира од орални формулации кога се употребува кај деца. Испитувањата на педијатриска фармакокинетика покажале дека дозирањето од еднаш дневно дава AUC 24 еквивалентен на дозирање од два пати дневно при иста севкупна дневна доза и за формулации на орален раствор и за формулација на таблети. Апсолутната биорасположивост на ламивудин (околу 58 до 66%) била пониска и поваријабилна кај педијатриски пациенти помлади од 12 години. Но, испитувањата на педијатриска фармакокинетика со формулација на таблети покажала дека дозирањето од еднаш дневно дава AUC 24 еквивалентен на дозирање од два пати дневно за иста севкупна дневна доза.

5.3 Неклинички податоци за безбедност на употребата

Со исклучок на негативниот микронуклеусен тест кај стаорци *in vivo*, нема достапни податоци за ефектите на комбинацијата на абакавир и ламивудин кај животни.

Мутагеност и канцерогеност

Ниту абакаври ниту ламивудин не биле мутагени во бактериски тестови, но како и многу други аналози на нуклеозиди, тие ја инхибираат репликацијата на клеточната ДНК во тестови кај цицаци *in vitro* на пр. на клетките на лимфом на глушец. Резултатите од микронуклеусниот тест кај стаорци *in vivo* со комбинација на абакавир и ламивудин биле негативни.

Ламивудин не покажал никаква генотоксична активност во испитувања *in vivo* при дози кои предизвикуваат концентрации во плазмата до 40-50 пати повисоки од клиничките концентрации. Испитувањата покажале дека високите концентрации на абакавир дадени *in vitro* и *in vivo* имаат слаб потенцијал за предизвикување на хромозомски оштетувања.

Канцерогениот потенцијал на комбинацијата абакавир и ламивудин не е испитуван. Во испитувањата на канцерогеноста при долготрална употреба на дози кај стаорци и глвци, ламивудин не покажал никаков канцероген потенцијал. Испитувањата на канцерогеност на орално употребуван абакавир кај глвци и стаорци покажале пораст на инциденција на малигни и немалигни тумори. Малигните тумор се јавувале на рерутал жлезда кај мажјаци и клиторална жлезда кај женки од двата вида, како и кај штатори на штитната жлезди кај мажјаци и во црниот дроб, мочниот меур, лимфните чворови и поткожно ткиво кај женките.

Повеќето од тие тумори настанале при највисоки дози на абакавир од 330 mg/kg/ден кај глвци и 600 mg/kg/dan кај стаорци. Исклучок е туморот на рерутал жлезда кој се

јавувал при доза од 110 mg/kg кај глувци. Системската изложеност при која немало никакви ефекти кај глувци и староци, била до 3 и 7 пати поголема од системската изложеност кај луѓе во текот на терапијата. Иако клиничкото значење на овие резултати не е познато, овие податоци укажуваат дека потенцијалната клиничка придобивка го надминува канцерогениот ризик за луѓето.

Токсичност на повеќекратни дози

Во токсиколошките испитувања се покажало дека абакавир ја зголемува тежината на црниот дроб кај стаорци и мајмуни.

Клиничкото значење на овој наод не е познато. Нема докази од клинички испитувања кои укажуваат дека абакавир е хепатоксичен. Освен тоа, кај луѓе не е забележана автоиндукција на метаболизмот на абакавир ниту индукција на метаболизмот на други лекови кои се метаболизираат во црниот дроб.

По двегодишната употреба на абакавир забележана е блага дегенерација на миокардот кај глувци и стаорци.

Системската изложеност била 7 до 24 пати поголема од предвидената системска изложеност кај луѓето.

Клиничкото значење на овој наод не е утврдено.

Репродуктивна токсичност

Во испитувањата на репродуктивната токсичност на животни се покажало дека ламивудин и абакавир ја преминуваат плацентната бариера.

Ламивудин не покажал тератогено влијание во испитувањата кај животни, но имало знаци кои укажувале на пораст на рана смртност на ембрионот кај зајци при релативно ниска системска изложеност споредувана со онаа која се постигнува кај луѓето. Сличен ефект не е забележан кај стаорци дури ни при исклучително висока системска изложеност.

Абакавир покажал токсичност за развој на ембрионот и фетусот кај стаорци но не и кај зајци. Овие наоди намалена фетална телесна тежина, фетален едем и пораст на варијации/малформации на костурот, рана интраутерина смртност и мртвороденчиња. Од тие податоци за ембрионална токсичност не можат да се извлечат заклучоци за тератогениот потенцијал на абакавир.

Испитувањето на плодноста кај стаорци покажува дека абакавир и ламивудин немале влијание врз плодноста кај мажјаците ниту кај женките.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на помошни супстанции

Јадро на таблетата:

Микрокристална целулоза

Хидроксипропицелулоза

Натриум скроб гликолат (тип А)

Магнезиум стеарат



Обвивка на таблетата:

хипромелоза

макрогол 4000

титан диоксид (E171)

полисорбат 80

железо оксид, жолт (E172)

железо оксид, црвен (E172)

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

2 години.

6.4 Посебни услови при чување на лекот

Лекот не бара посебни услови на чување.

6.5 Вид и содржина на пакувањето

Бели PVC/PVDC//Al блистер.

30 филм-обложени таблети (3 блистери x 10)/кутија

6.6 Посебни мерки на чување

Нема посебни мерки на чување.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје

Ул.Никола Парапунов бб 1000 Скопје Р. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ/ДАТУМ НА ОБНОВУВАЊЕ НА ОДОБРЕНИЕТО

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јули 2018

