

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника, інформації про застосування лікарського засобу, затвердженої відповідно до нормативних вимог рекомендованих ВООЗ

До реєстраційного посвідчення

№ UA/16120/04/01

від 22.06.2017

**КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**  
**Абакавіру Сульфат і Ламівудину таблетки**  
Відпуск тільки за рецептом

**1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

Абакавіру сульфат 600 мг і ламівудину 300 мг таблетки

Абакавіру сульфат 60 мг і ламівудину 30 мг таблетки

**2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД**

Кожна таблетка абакавіру сульфат 600 мг і ламівудину 300 мг з плівковим покриттям містить 600 мг абакавіру (у вигляді абакавіру сульфату) і 300 мг ламівудину USP.

Кожна таблетка абакавіру сульфат 60 мг і ламівудину 30 мг з плівковим покриттям містить 60 мг абакавіру (у вигляді абакавіру сульфату) і 30 мг ламівудину USP.

Допоміжні речовини, дивіться розділ 6.1.

**3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА**

Абакавіру сульфат 600 мг і ламівудину 300 мг таблетки доступні у формі модифікованої капсули з плівковим покриттям оранжевого кольору, з гравіруванням «Н» на одній стороні і "27" на іншій стороні.

Абакавіру сульфат 60 мг і ламівудин 30 мг таблетки доступні у вигляді модифікованої капсули оранжевого кольору з плівковим покриттям з гравіруванням «Н» і «38» по обидва боки від глибокої лінії розриву на одній стороні і глибокою лінією розриву на іншій стороні.

**4. Клінічні характеристики**

**4.1 Показання до застосування**

Абакавіру сульфат/ламівудин таблетки являють собою комбінацію фіксованих доз двох нуклеозидних аналогів (абакавіру і ламівудину). Цей препарат призначається при антиретровірусній комбінованій терапії для лікування інфекції вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) у дорослих, дітей у віці до 12 років і підлітків від 12 років.

Показники переваг комбінації абакавіру/ламівудину як режиму антиретровірусної терапії з прийомом препарату один раз на день, спираються головним чином на результати одного дослідження, проведеного більшою частиною у безсимптомних нелікованих дорослих пацієнтів (див. розділи 4.4 і 5.1).

**4.2 Спосіб застосування та дози**

Лікування повинен призначати лікар, що має досвід в лікуванні ВІЛ-інфекції.

Рекомендована доза сульфату абакавіру 600 мг/ламівудину 300 мг таблеток у дорослих і підлітків становить одну таблетку один раз на день.

Абакавіру сульфат 60 мг/ламівудин 30 мг таблетки не слід призначати дорослим або підліткам, з вагою менше 40 кг, т.я. являє собою препарат з фіксованою дозою, яка не може бути зменшеною.

Рекомендована пероральна доза абакавіру сульфат 60 мг/ламівудин 30 мг таблеток для підлітків і дітей віком від 3 місяців до 16 років – абакавір 8 мг/кг два рази на день (максимальна доза – 300 мг два рази на день) і ламівудин 4 мг/кг двічі на день (максимальна доза – 150 мг два рази на день) в поєднанні з іншими антиретровірусними препаратами. Це означає наступний розподіл кількості таблеток:

	Дозування при вживанні розрахованих доз абакавіру сульфат і ламівудину 60 мг/30 мг таблеток		Загальна добова доза (мг)
Вага (кг)	АМ доза	РМ доза	
5	½ таблетки (30 мг А/15 мг L)	1 таблетка (60 мг А/30 мг L)	90А/45L
6-<9	1 таблетка (60 мг А/30 мг L)	1 таблетка (60 мг А/30 мг L)	120А/60L
9-<12	1.5 таблетки (90 мг А/45 мг L)	1.5 таблетки (90 мг А/45 мг L)	180А/90L
12-<17	2 таблетки (120 мг А/60 мг L)	2 таблетки (120 мг А/60 мг L)	240А/120L
17-<20	2.5 таблетки (150 мг А/75 мг L)	2.5 таблетки (150 мг А/75 мг L)	300А/150L
20-<25	3 таблетки (180 мг А/90 мг L)	3 таблетки (180 мг А/90 мг L)	360А/180L
25-<29	3.5 таблетки (210 мг А/105 мг L)	3.5 таблетки (210 мг А/105 мг L)	420А/210L
29-<35	4 таблетки (240 мг А/120 мг L)	4 таблетки (240 мг А/120 мг L)	480А/240L



\* A = абакавір; L = ламівудин

Рекомендованою дозою для дітей у віці до 16 років і вагою не більше 35 кг є доросла максимальна добова доза, абакавір 300 мг і ламівудин 150 мг двічі на день.

Абакавіру сульфат/ламівудин таблетки приймаються незалежно від прийому їжі.

**Ниркова недостатність:** абакавіру сульфат/ламівудин таблетки не рекомендуються для застосування у пацієнтів з кліренсом креатиніну <50 мл/хв (див розділу 5.2).

**Печінкова недостатність:** немає даних щодо пацієнтів з помірним порушенням функції печінки, тому використання абакавіру сульфат/ламівудин таблеток не рекомендується, якщо це не визнано за необхідне. У пацієнтів з легкою і помірною печінковою недостатністю ретельний контроль необхідний, і, якщо це можливо, моніторинг рівнів абакавіру в плазмі (див. розділи 4.4 і 5.2). Таблетки абакавіру сульфату/ламівудину протипоказані пацієнтам з важкою печінковою недостатністю (дивись розділ 4.3).

**Люди похилого віку:** На даний час відсутні дані щодо пацієнтів старше 65 років. Особлива увага в цій віковій групі рекомендована через пов'язані із віком зміни, такі, як зниження ниркової функції і зміни гематологічних параметрів.

#### 4.3 Протипоказання:

Абакавіру сульфат/ламівудин таблетки протипоказані пацієнтам із встановленою гіперчутливістю до активних речовин або до будь-якого з компонентів препарату.  
ДИВ. ІНФОРМАЦІЮ У ВКЛАДИШІ В КОРОБЦІ СТОСОВНО РЕАКЦІЙ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ НА АБАКАВІР у розділах 4.4 та 4.8.

Пацієнти з тяжкою печінковою недостатністю.

#### 4.4 Особливості застосування

В цей розділ включені спеціальні попередження і запобіжні заходи, пов'язані з абакавіром і ламівудином. Інші додаткові запобіжні заходи і попередження, що відносяться до абакавіру сульфату/ламівудину таблеток, відсутні.

##### Реакція гіперчутливості (дивіться також розділ 4.8)

У клінічних дослідженнях приблизно 5% суб'єктів, які отримують абакавір, страждають через розвиток реакції гіперчутливості. Деякі з цих випадків були небезпечними для життя і призвели до летального результату, незважаючи на вжиття запобіжних заходів.

##### • Опис

Реакції гіперчутливості характеризуються появою симптомів, що вказують на системне охоплення багатьох органів. Майже всі реакції гіперчутливості включають лихоманку та/або висип як частину синдрому.

Інші ознаки і симптоми можуть включати в себе респіраторні ознаки і симптоми, такі, як задишка, біль у горлі, кашель і ненормальні результати флюорографічного аналізу грудей (переважно інфільтрати, які можуть бути локалізовані), шлунково-кишкові симптоми, такі як нудота, блювання, пронос, болі в животі або, і можуть призвести до неправильної діагностики гіперчутливості як респіраторного захворювання (пневмонія, бронхіт, фарингіт) або гастроентериту.

Інші ознаки або симптоми реакції гіперчутливості, що часто спостерігаються, можуть включати летаргію або нездужання і симптоми опорно-рухового апарату (біль в м'язах, рідше миозита, артралгія).

Симптоми, пов'язані з цією реакцією гіперчутливості погіршуються при продовженні терапії і можуть бути небезпечними для життя. Ці симптоми зазвичай зникають після припинення приймання абакавіру.

##### • Керування

Симптоми алергічної реакції зазвичай з'являються протягом перших шести тижнів з початку лікування абакавіром, хоча ці реакції можуть з'явитися в будь-який момент під час терапії. За пацієнтами слід ретельно спостерігати, особливо протягом перших двох місяців лікування абакавіром, з обстеженнями кожні два тижні.

Пацієнти, в яких діагностована реакція гіперчутливості під час терапії, **ПОВИННІ негайно припинити приймання абакавіру сульфат/ламівудин таблеток. Абакавір сульфат/ламівудин таблетки, або будь-який інший лікарський препарат, що містить абакавір, НІКОЛИ НЕ МОЖУТЬ БУТИ** перепризначені пацієнтам, що припинили лікування через реакцію гіперчутливості. Перезапуск абакавіру протягом декількох годин за появою конкретних результатів реакції гіперчутливості з негайним поверненням симптомів. Це повторення, як правило, більш важке, ніж при первинному прийомі, і може призводити до небезпечної для життя гіпотензії та смерті.

Для того, щоб уникнути затримки в діагностиці і звести до мінімуму ризик виникнення загрозової для життя реакції гіперчутливості, прийом сульфату абакавір/ламівудин таблеток має бути остаточно припинений, проте, гіперчутливість не можна виключати, якщо можливі інші діагнози (респіраторні захворювання, грипоподібна хвороба, гастроентерит або реакція на інші лікарські засоби).

Особливу увагу необхідно приділяти тим пацієнтам, які одночасно почали лікування абакавіру сульфат/ламівудин таблетками і іншими лікарськими засобами, які відомі тим, що викликають токсичність шкіри (наприклад, нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази - НІЗТ). Це відбувається тому, що в даний час важко виявити відмінність між висипаннями, викликаними цими продуктами, та реакціями гіперчутливості, пов'язаними з абакавіром.

##### • Прийом після переривання терапії абакавіру сульфат/ламівудин таблетками

Якщо терапія абакавіру сульфат/ламівудин таблетками було припинено з будь-якої причини і перезапуск терапії перебуває на розгляді, повинні бути встановлені причини припинення, щоб оцінити, чи є у пацієнта будь-які симптоми алергічної реакції.

Якщо реакція гіперчутливості не може бути виключена, абакавіру сульфат/ламівудин таблетки або будь-які інші лікарські препарати, що містять абакавір, не повинні бути перезапущені.

Алергічні реакції із швидким розвитком, у тому числі небезпечні для життя, спостерігались після перезавантаження абакавіру в пацієнтів, як лише один з основних симптомів гіперчутливості (висипання на шкірі, лихоманка, симптоми шлунково-кишкового тракту, органів дихання або конституціональні симптоми, такі як млявість і загальне знедуjuanня) до зупинки приймання абакавіру. Найбільш поширеним ізольованим симптомом реакції гіперчутливості був висип на шкірі. Крім того, дуже рідко випадки реакції гіперчутливості реєструвались у пацієнтів, які відновили терапію і хто не мав раніше симптомів реакції гіперчутливості. В обох випадках, якщо приймається рішення відновити прийом абакавіру, це повинно бути зроблено в умовах, коли медична допомога є легкодоступною.

##### • Фактори ризику

Аналіз клінічних факторів ризику підвищеної чутливості до абакавіру послідовно ідентифікує ризик для суб'єктів чорної раси, що приблизно дорівнює половині ризиків інших расових груп разом узятих. Оскільки це являє собою суттєвий рівень ризику (на підставі того, що приблизно 5% від суб'єктів, які отримують абакавір, мають реакції гіперчутливості в клінічних дослідженнях), те ж саме ретельне спостереження повинно застосовуватися до пацієнтів всіх расових груп.

Крім того, два ретроспективних, тематично контрольованих фармакогенетичних дослідження показали, що переміщення HLA B\*5701 пов'язане зі значно підвищеним ризиком клінічно підозрюваної гіперчутливості у кавказців. **Вважається, що приблизно у**



50% пацієнтів-кавказців з HLA-B\*5701 підозрюється розвиток реакції гіперчутливості (HSR) протягом курсу лікування абакавіром у порівнянні з менш ніж 3% пацієнтів, які не мають HLA-B\*5701. Ця генетична асоціація була оцінена в проспективних контрольованих клінічних дослідженнях, але такі дослідження тривають, щоб краще оцінити зв'язок між виникненням HSR і переміщеннями HLA-B\*5701. Проте, слід зазначити, що серед пацієнтів з підозрою на реакцію гіперчутливості, 50% не переміщували HLA-B\*5701 у кавказців. Таким чином, клінічний діагноз підозри на підвищену чутливість до абакавіру повинен залишатися основою для прийняття клінічних рішень. Важливо остаточно припинити абакавір і не поновлювати його якщо гіперчутливість не можна виключати на підставі клінічних даних. Відсутність HLA-B\*5701 не виправдовує поновлення абакавіру через можливу реакцію зі смертельними наслідками. Та ж рекомендація повинна застосовуватися для інших рас і етнічних груп, хоча дані в цих групах є більш обмеженими.

• **Основні відомості щодо пацієнтів**

Особа, що призначає препарат, повинна забезпечити обізнаність пацієнтів в повній мірі про таку інформацію щодо реакції гіперчутливості:

- Пацієнти повинні бути поінформовані про можливість настання реакції гіперчутливості на абакавір, що може привести до загрози життю або смерті.
- Пацієнти з ознаками або симптомами, які, можливо, пов'язані з реакцією гіперчутливості, повинні зв'язатися зі своїм лікарем НЕГАЙНО.
- Пацієнтам, які гіперчутливі до абакавіру, слід нагадати, що вони мають ніколи не приймати знову абакавіру сульфат/ламівудин таблетки або будь-який інший лікарський препарат, що містить абакавір.
- Для того, щоб уникнути перезапущу абакавіру, пацієнтам, які зазнали реакції гіперчутливості, слід утилізувати абакавіру сульфат/ламівудин таблетки, що залишилися в їх розпорядженні відповідно до місцевих вимог, і попросити пораду у лікаря.
- Пацієнтам, які припинили приймання абакавіру сульфат/ламівудин таблеток з будь-якої причини, зокрема, через можливі побічні реакції або хворобу, необхідно звернутися до свого лікаря перед поновленням приймання.
- Пацієнти повинні бути проінформовані про важливість прийняття сульфату абакавір/ламівудин таблеток регулярно.
- Кожному пацієнту необхідно нагадати прочитати буклет-вкладиш, наявний в упаковці абакавіру сульфат/ламівудин таблеток.
- Вони повинні пам'ятати про важливість видалення Карти Оповіщення, наявної в упаковці, і постійного тримання його з собою.

**Лактоацидоз:** Лактоацидоз, як правило, пов'язаний з гепатомегалією і жировою дистрофією печінки, спостерігається при використанні аналогів нуклеозидів. Ранні симптоми (симптоматична гіперлактатемія) включають доброякісні травні симптоми (нудоту, блювоту і біль в животі), неспецифічне нездужання, втрату апетиту, втрату ваги, респіраторні симптоми (прискоренне та/або глибоке дихання) або неврологічні симптоми (в тому числі слабкість моторики). Лактоацидоз має високу смертність і може бути пов'язаний з панкреатитом, печінковою недостатністю або нирковою недостатністю. Лактоацидоз зазвичай відбувається після декількох місяців лікування.

Лікування аналогами нуклеозидів має бути припинено в умовах симптоматичної гіперлактатемії і метаболічному/молочнокислого ацидозу, прогресуючої гепатомегалії, або швидкого підвищення рівнів амінотрансферази.

Слід дотримуватися обережності при введенні аналогів нуклеозидів будь-якому пацієнтові (зокрема, у жінок з ожирінням) з гепатомегалією, гепатитом або іншими відомими факторами ризику захворювання печінки і жирової дистрофії печінки (в тому числі, вживання деяких лікарських засобів і алкоголю). Пацієнти, коінфіковані вірусом гепатиту С і приймаючі альфа-інтерферон і рибавірин, можуть становити особливий ризик.

За пацієнтами з підвищеним рівнем ризику слід уважно спостерігати.

**Ліподистрофія:** Комбінована антиретровірусна терапія була пов'язана з перерозподілом жирової тканини (ліподистрофія) у пацієнтів з ВІЛ. Довгострокові наслідки цих подій в даний час невідомі. Знання про механізм є неповними. Зв'язок між вісцеральним ліпоматозом і інгібіторами протеази (ІП) і ліпоатрофії і нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (NRTI) був гіпотетичним. Більш високий ризик ліподистрофії був пов'язаний з індивідуальними факторами, такими, як літній вік, а також з факторами, пов'язаними з лікарськими засобами, такими, як тривалий термін антиретровірусної терапії та пов'язані з ними порушення обміну речовин. Клінічне обстеження повинно включати оцінку фізичних ознак перерозподілу жиру. Слід розглянути вимірювання ліпідів в сироватці крові і рівня глюкози в крові натщесерце. Ліпідні порушення слід лікувати як клінічно відповідні (дивись розділ 4.8).

**Панкреатит** Панкреатит спостерігається, але причинний зв'язок з ламівудином і абакавіром є невизначеним.

**Клінічні дослідження:** Визнання переваги комбінації абакавіру і ламівудину, як режиму один раз на день, в основному базується на дослідженні, проведеному в поєднанні з ефавіренцом, в дорослих пацієнтів, що раніше не проходили антиретровірусного лікування (див. розділ 5.1).

**Потрібна нуклеозид-терапія:** спостерігався високий рівень вірусологічної невдачі, і поява резистентності на ранній стадії, коли абакавір і ламівудин поєднувалися з тенофовіру дізопроксіфумаратом у режимі один раз на день.

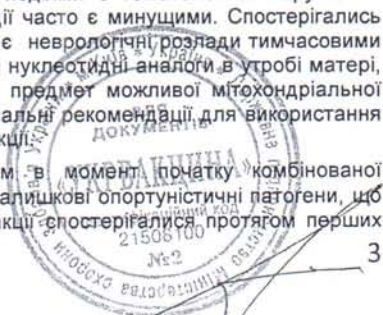
**Захворювання печінки:**

Безпека і ефективність абакавіру сульфат/ламівудин таблеток не були встановлені у пацієнтів зі значними основними захворюваннями печінки. Абакавіру сульфат/ламівудин таблетки протипоказані хворим з тяжкою печінковою недостатністю (дивись розділ 4.3).

У хворих з вже існуючою дисфункцією печінки, включаючи хронічний активний гепатит, наявний підвищений рівень порушень функції печінки під час комбінованої антиретровірусної терапії, за ними необхідно спостерігати у відповідності до стандартної практики. Якщо у таких пацієнтів є докази погіршення захворювання печінки, повинно бути розглянуто переривання або припинення лікування.

**Мітохондріальна дисфункція:** In vitro та in vivo встановлено, що нуклеозидні і нуклеотидні аналоги викликають різну ступінь пошкодження мітохондрій. Спостерігались мітохондріальні дисфункції у ВІЛ-негативних немовлят, що піддавалися до народження/або після народження аналогам нуклеозидів. Основними несприятливими подіями є гематологічні порушення (анемія, нейтропенія), порушення обміну речовин (гіперлактатемія, гіперліпаземія). Ці події часто є мимущими. Спостерігались деякі відстрочені неврологічні розлади (гіпертонія, конвульсія, ненормальна поведінка). Чи є неврологічні розлади тимчасовими або постійними, на даний час невідомо. За будь-якими дітьми, що отримують нуклеозидні і нуклеотидні аналоги в утробі матері, навіть ВІЛ-негативними, необхідно клінічно і лабораторно спостерігати і обстежувати на предмет можливої мітохондріальної дисфункції в разі відповідних ознак або симптомів. Ці дані не впливають на існуючі національні рекомендації для використання антиретровірусної терапії у вагітних жінок для профілактики вертикальної передачі ВІЛ-інфекції.

**Синдром імунної реактивації:** У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з важким імунodefіцитом, в момент початку комбінованої антиретровірусної терапії (КАРТ), може виникнути запальна реакція на безсимптомні або залишкові опортуністичні патогени, що може викликати серйозні клінічні стани або загострення симптомів. Як правило, такі реакції спостерігалися протягом перших



кількох тижнів або місяців з початку КАРТ. Відповідні приклади - цитомегаловірус ретиніт, генералізовані та/або очагові мікобактеріальні інфекції та пневмоцистна пневмонія. Будь-які запальні симптоми повинні бути оцінені і за необхідності розпочато лікування.

**Остеонекроз:** Хоча етіологія вважається багатофакторною (в тому числі кортикостероїди, споживання алкоголю, важка імуносупресія, підвищений індекс маси тіла), випадки остеонекрозу були зареєстровані зокрема у пацієнтів з просунутою стадією ВІЛ-захворювання та/або тривалого комбінованої антиретровірусної терапії (КАРТ). Пацієнтам слід рекомендувати звернутися за медичною допомогою, якщо вони відчують біль в суглобах, біль і важкість у суглобах або утруднення руху.

**Фармакологічне середовище:** абакавіру сульфат/ламівудин таблетка містить азоксарбонік жовтого кольору, який може викликати алергічні реакції.

**Опортуністичні інфекції:** Пацієнтів слід інформувати, що абакавіру сульфат/ламівудин таблетки або будь-який інший препарат антиретровірусної терапії не виліковує ВІЛ-інфекцію, та що опортуністичні інфекції та інші ускладнення ВІЛ-інфекції можуть надалі розвиватися. Тому пацієнти повинні перебувати під ретельним клінічним наглядом лікарів з досвідом в лікуванні цих захворювань, пов'язаних з ВІЛ.

**Передача ВІЛ-інфекції:** Пацієнти мають бути проінформовані, що не доведено запобігання ризику передачі ВІЛ іншим через статевий контакт або зараження крові внаслідок поточної антиретровірусної терапії, в тому числі з використанням абакавіру сульфат/ламівудин таблеток. Повинні вживатись відповідні запобіжні заходи.

#### **4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії:**

Абакавіру сульфат/ламівудин таблетка містить абакавір і ламівудин, тому будь-які взаємодії, визначені для них окремо, мають відношення до абакавіру сульфат/ламівудин таблеток. Клінічні дослідження показали, що немає ніяких клінічно значущих взаємодій між абакавіром і ламівудином. Абакавір і ламівудин істотно не метаболізуються ферментами цитохрому P<sub>450</sub> (такими як CYP 3A4, CYP 2C9 або CYP 2D6) і не пригнічують або стимулюють цю ферментну систему. Таким чином, наявний незначний потенціал для взаємодії з антиретровірусними інгібіторами протеази, не-нуклеозидними та іншими лікарськими засобами, що метаболізуються основними P450 ферментами. Взаємодії, перераховані нижче, не слід вважати вичерпними, але вони є представниками класів лікарських засобів, з якими слід дотримуватися обережності.

#### **Взаємодії, що мають відношення до абакавіру**

Сильнодіючі ферментативні індуктори, такі як рифампіцин, фенобарбітал та фенітоїн через їхню дію на УДФ-глюкуронілтрансферази можуть незначно зменшити плазмову концентрацію абакавіру.

Метаболізм абакавіру змінюється при одночасному споживанні з етанолом і призводить до збільшення середнього рівня концентрації у сечі абакавіру приблизно на 41%. Ці результати не вважають клінічно значущими. Абакавір не впливає на метаболізм етанолу. Ретіноїдні з'єднання розпадаються при дегідрогеназі спирту. Взаємодія з абакавіром можлива, але не вивчена. У фармакокінетичних дослідженнях, спільне введення 600 мг абакавіру двічі на день з метадоном показало зниження на 35% C<sub>max</sub> абакавіру і годинну затримку в T<sub>max</sub>, але середній рівень концентрації у сечі був незмінним. Зміни у фармакокінетиці абакавіру не вважаються клінічно значущими. У даному дослідженні, абакавір підвищував середній системний кліренс метадоном на 22%. Тому, стимуляція метаболізуючих ферментів не може бути виключена. Пацієнти, які отримують лікування метадоном та абакавіром, повинні бути перевірені на наявність симптомів резистентності при дозуванні, іноді може знадобитися повторне титрування метадоном.

#### **Взаємодії, що мають відношення до ламівудину**

Імовірність метаболічних взаємодій з ламівудином є низькою через обмежений метаболізм і зв'язування з білками плазми, а також майже повний нирковий кліренс. Можливість взаємодії з іншими лікарськими засобами, що вводяться одночасно з абакавіру сульфат/ламівудин таблетками має розраховуватись, зокрема, коли основний маршрут виведення – активна ниркова секреція, особливо за допомогою катіонної транспортної системи, наприклад – триметоприм. Інші лікарські засоби (наприклад, ранітидин, циметидин) усуваються цим механізмом лише частково та не взаємодіють з ламівудином. Нуклеозидні аналоги (наприклад, зидовудин та діданозин), не метаболізуються цим механізмом, і малоімовірно, щоб вони взаємодіють з ламівудином.

Приймання триметоприму/сульфаметоксазолу 160 мг/800 мг призводить до збільшення наявності ламівудину на 40%, через компонент триметоприм. Проте, якщо пацієнт не має ниркової недостатності, корегування дозування ламівудину не потрібне (Дивіться розділ 4.2). Фармакокінетика триметоприма або сульфаметоксазолу не змінюється. Якщо одночасне застосування з ко-тримоксазолом є виправданим, пацієнти повинні контролюватись клінічно. Спільного введення абакавіру сульфат/ламівудин таблеток з високими дозами ко-тримоксазолу при лікуванні пневмоцистної пневмонії (ПЦП) та токсоплазмозу слід уникати.

Спільне введення ламівудину з внутрішньовенним ганцикловіром або фоскарнетом не рекомендується до тих пір, поки не буде отримана більш детальна інформація. Ламівудин може пригнічувати внутрішньоклітинне фосфорилування зальцитабіна, коли два лікарські засоби використовуються одночасно. Тому, абакавіру сульфат/ламівудин таблетки не рекомендується використовувати в комбінації з зальцитабіном.

#### **4.6 Застосування у період вагітності або годування груддю**

Застосування абакавіру сульфат/ламівудин таблеток не рекомендується під час вагітності. Безпека абакавіру і ламівудину при вагітності людини не вивчена. Дослідження абакавіру та ламівудину у тварин виявили репродуктивну токсичність (див. розділ 5.3). Рекомендується, щоб ВІЛ-інфіковані жінки не годували груддю за будь-яких обставин, щоб уникнути передачі ВІЛ-інфекції. Ламівудин виводиться з організму в материнському молоці в концентраціях, аналогічних тим, які містяться в сироватці крові. Очікується, що абакавір також секретується в людське молоко, хоча це не було підтверджено. Тому рекомендується, щоб матері не годували грудьми своїх дітей під час прийому лікування з абакавіру сульфат/ламівудин таблетками.

#### **4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботи з іншими механізмами:**

Дослідження відносно впливу на здатність керувати транспортними засобами і механізмами не проводились. При розгляді питання про здатність пацієнта керувати транспортними засобами і механізмами слід мати на увазі клінічний стан пацієнта та побічні реакції абакавіру сульфат/ламівудин таблеток.

#### **4.8 Побічні реакції:**

Побічні реакції на абакавіру сульфат/ламівудин таблетки були сумісні з відомими профілями безпеки абакавіру та ламівудину при введенні у вигляді окремих лікарських засобів. Для багатьох з цих побічних реакцій, залишається неясним, чи є вони пов'язаними з активною речовиною, або є широким спектром дії інших лікарських засобів, що використовуються в лікуванні ВІЛ-інфекції, або чи є вони результатом процесу основного захворювання.

#### **Гіперчутливість до абакавіру (див. також розділ 4.4)**

У клінічних дослідженнях, приблизно 5% суб'єктів, які отримують абакавір мали реакції гіперчутливості. У клінічних дослідженнях з абакавіром 600 мг один раз на день спостерігалась швидкість розвитку гіперчутливості в межах діапазону, зареєстрованого для абакавіру 300 мг два рази на день. Деякі з цих реакцій гіперчутливості були небезпечними для життя і привели до летального результату, незважаючи на прийняття запобіжних заходів. Ця реакція характеризується появою симптомів, що вказують на залучення органів багатьох систем тіла.



Майже всі пацієнти, в яких спостерігались реакції гіперчутливості, мали лихоманку і / або висип (зазвичай макуло або кропивницю), як частину синдрому, однак також мали місце реакції без висипу або лихоманки.

Ознаки та симптоми реакції гіперчутливості перераховані нижче. Вони були ідентифіковані або при клінічних або постмаркетингових дослідженнях. Вони виявили, **принаймні, 10% пацієнтів з реакцією гіперчутливості, виділеними жирним шрифтом.**

Шкіра	Висип (зазвичай макулопапульозний або кропив'янка)
Шлунково-кишкового тракт	Нудота, блювота, діарея, болі в животі, виразки в роті
Дихальні шляхи	Задишка, кашель, біль у горлі, синдром розладу дихання у дорослих, дихальна недостатність
Різне	Лихоманка, млявість, нездужання, набряки, лімфоаденопатія, гіпотензія, кон'юнктивіт, анафілаксія
Неврологічні / Психіатрія	Головний біль, парестезії
Гематологічні	Лімфопенія
Печінка/підшлункова залоза	Підвищені функції печінки, гепатит, печінкова недостатність
Опорно-руховий апарат	Міалгії, рідко міоліз, артралгія, підвищена креатинфосфокінази
Урологія	Підвищений креатинін, ниркова недостатність

У деяких пацієнтів з реакціями гіперчутливості спочатку ідентифіковували гастроентерит, респіраторні захворювання (пневмонію, бронхіт, фарингіт) або грипозні захворювання. Ця затримка у встановленні діагнозу гіперчутливості привела до продовження або поновлення приймання абакавіру, що призводило до більш важких реакцій гіперчутливості або смерті. Таким чином, діагноз алергічної реакції слід ретельно вивчати у пацієнтів з симптомами цих захворювань.

Симптоми зазвичай з'являлися протягом перших шести тижнів (середній час до настання складав 11 днів) від початку лікування абакавіром, хоча ці реакції можуть відбуватися будь-коли під час терапії. Ретельне медичне спостереження необхідне протягом перших двох місяців, консультації – кожні два тижні.

Цілком ймовірно, що інтермітуюча терапія може збільшити ризик розвитку сенсibilізації і, отже, виникнення клінічно значущих реакцій гіперчутливості. Отже, пацієнти повинні бути попереджені про важливість приймання абакавіру сульфат/ламівудин таблеток регулярно.

Поновлення приймання абакавіру після конкретних реакцій гіперчутливості при найшвидшому поверненні симптомів протягом декількох годин. Повторні реакції гіперчутливості, як правило, більш важкі, ніж при першій появі, і можуть включати в себе небезпечні для життя гіпотензії та смерть. Пацієнти, в яких розвивається реакція гіперчутливості, повинні припинити прийом абакавіру сульфат/ламівудин таблеток і ніколи не поновлювати приймання абакавіру сульфат/ламівудин таблеток, або будь-якого іншого лікарського засобу, що містить абакавір.

Для того, щоб уникнути затримок в діагностиці і звести до мінімуму ризик виникнення небезпечних для життя реакцій гіперчутливості, необхідно остаточно припинити прийом абакавіру, якщо гіперчутливість не можна виключити, навіть коли можливі інші діагнози (захворювання органів дихання, грипозні захворювання, гастроентерит або реакції на інші лікарські засоби).

Алергічні реакції із швидким розвитком, в тому числі небезпечні для життя реакції мали місце після поновлення приймання абакавіру у пацієнтів, які мали тільки один з основних симптомів гіперчутливості (висипання на шкірі, лихоманка, симптоми шлунково-кишкового тракту, органів дихання або конституціональні симптоми, такі, як млявість і нездужання) до зупинки приймання абакавіру. Найбільш поширеним ізольованим симптомом реакції гіперчутливості був висип на шкірі. Крім того, в дуже рідких випадках реакції гіперчутливості були зареєстровані у пацієнтів, які відновили терапію, і які не мали раніше симптомів алергічної реакції. В обох випадках, якщо прийнято рішення щодо поновлення приймання абакавіру, це повинно бути зроблено в умовах, коли медична допомога є легкодоступною.

Кожен пацієнт повинен бути попереджений про алергічні реакції на абакавір.

Багато з побічних реакцій, перерахованих в таблиці нижче, зустрічаються часто (нудота, блювота, діарея, лихоманка, млявість, висип) у пацієнтів з підвищеною чутливістю до абакавіру. Таким чином, пацієнтів з будь-яким з цих симптомів слід ретельно оцінювати на наявність реакції гіперчутливості. Якщо абакавіру сульфат/ламівудин таблетки були припинені у пацієнтів через появу будь-якого одного з цих симптомів, і приймається рішення про поновлення приймання лікарського засобу, що містить абакавір, це повинно бути зроблено в умовах, коли медична допомога є легкодоступною (дивись розділ 4.4). Дуже рідко спостерігались випадки мультиформної еритеми, синдрому Стівенса-Джонсона або токсичного епідермального некролізу, при яких вплив гіперчутливості абакавіру не може бути виключеним. У таких випадках лікарські препарати, що містять абакавір, повинні бути остаточно припинені. Побічні реакції які найменш можливою мірою можуть бути пов'язаними з абакавіром або ламівудином, представлені у розрізі систем органів, органних класів і абсолютних частот. Частоти визначаються як дуже часті (> 1/10), часті (> 1/100, <1/100), рідкі (> 1/1000, <1/100), рідкісні (> 1/10000, <1/1000), дуже рідкісні (<1/10000).

Система тіла	Абакавір	Ламівудин
Порушення у кров'яній та лімфатичних системах		рідкі: нейтропенія і анемія (обидві іноді важкі), тромбоцитопенія Дуже рідкісні: чиста червона аплазія
Порушення в імунній системі	часті: гіперчутливість	
Порушення обміну речовин та харчування	часті: анорексія	
Порушення у нервовій системі	часті: головний біль	часті: головний біль, безсоння. Дуже рідкісні: були зареєстровані випадки периферичної невропатії (або парестезії)



Респіраторні, грудні і середостінні порушення		часті: кашель, назальні симптоми
Шлунково-кишкові розлади	часті: нудота, блювота, діарея, рідкісні: панкреатит спостерігається, але причинно-наслідковий зв'язок з лікуванням абакавіром є невизначеним	часті: нудота, блювота, болі в животі або спазми, пронос рідкісні: зростання амілази сироватці крові. Спостерігались випадки панкреатиту
Гепатобіліарні порушення		рідкі: перехідне підвищення ферментів печінки (AST, ALT), Рідкісні: Гепатит
Розлади шкіри та підшкірної клітковини	Часті: висип (без системних симптомів) Дуже рідко: поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз	часті: висип, алопеція
Розлади в опорно-руховому апараті і сполучній тканині		часті: артралгія, м'язові розлади рідкісні: рабдоміоліз
Загальні розлади	часті: лихоманка, млявість, втома.	часті: втома, нездужання, лихоманка.

Випадки молочнокислого ацидозу, іноді зі смертельним результатом, як правило, пов'язані з важкою гепатомегалією і стеатозом печінки, спостерігались при використанні аналогів нуклеозидів (див. розділ 4.4).

Виявлений зв'язок між комбінованою антиретровірусною терапією та перерозподілом жиру тіла (ліподистрофією) у пацієнтів з ВІЛ, включаючи втрату периферичного та лицьового підшкірного жиру, збільшення внутрішньочеревного та вісцерального жиру, гіпертрофію грудей і дорсоцервикальне накопичення жиру («горб буйвола»).

Комбінована антиретровірусна терапія була пов'язана з метаболічними порушеннями, такими як гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, резистентність до інсуліну, гіперглікемія та гіперлактатемія (див. розділ 4.4).

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з важким імунodefіцитом під час початку комбінованої антиретровірусної терапії, можуть виникнути запальні реакції на безсимптомні або залишкові опортуністичні інфекції (див. розділ 4.4).

Спостерігаються випадки остеонекрозу, особливо у пацієнтів із загальноновизнаними факторами ризику, запущеним ВІЛ захворюванням або тривалим впливом комбінованої антиретровірусної терапії (КАРТ). Частота цього явища є невідомою (див. розділ 4.4).

#### 4.9 Передозування

Не виявлено ніяких конкретних симптомів або ознак гострого передозування абакавіром або ламівудином крім тих, які перераховані в якості небажаних ефектів.

У разі передозування пацієнт повинен контролюватися на наявність ознак токсичності (див. розділ 4.8), із застосуванням стандартної підтримуючої терапії в міру необхідності. Так як ламівудин є таким, що діалізується, безперервний гемодіаліз може бути використаний в лікуванні передозування, хоча це не вивчено. Невідомо, чи може абакавір бути виведений шляхом перитонеального діалізу або гемодіалізу.

### 5. Фармакологічні властивості

#### 5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакологічна група, нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ), код АТС: J05AR02

Механізм дії: абакавір та ламівудин є НІЗТ, і є потужними селективними інгібіторами ВІЛ-1 і ВІЛ-2. Обидва абакавір і ламівудин метаболізуються послідовно внутрішньоклітинними кінзазами до відповідного 5'-трифосфату (ТП), які є його активними фрагментами. Ламівудин-ТР і карбовір-ТР (активна трифосфат-форма абакавіру) є субстратами і для конкурентних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ (RT). Проте, їх головна противірусна активність здійснюється через включення у вигляді монофосфату у вірусний ланцюг ДНК, що призводить до обриву ланцюга. Абакавір- і ламівудин- трифосфати показують значно меншу спорідненість до ДНК-полімеразів клітини-господаря.

Встановлено, що ламівудин вельми синергічний з зидовудином у пригніченні реплікації ВІЛ у культурі клітин. Абакавір показує синергізм *in vitro* в поєднанні з ампренавіром, невірапіном і зидовудином. Використовується в якості добавки в комбінації з діданозином, ставудином і ламівудином.

Резистентність *in vitro*: резистентність ВІЛ-1 до ламівудину включає розвиток M184I- або, частіше, M184-заміну амінокислоти близько до активного центру вірусної RT.

Абакавір-резистентні штами ВІЛ-1 були селекційовані *in vitro* і були пов'язані з конкретними генотипічними змінами в RT-кодних ділянках (кодони M184V, K65R, L74V і Y115F). *In vitro* вірусна стійкість до абакавіру розвивається відносно повільно, вимагаючи множинні мутації для клінічно значущого збільшення EC<sub>50</sub> над вірусом дикого типу.

Резистентність *in vivo* (пацієнти, що раніше не лікувались): M184V або M184I варіанти виникають у ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів, які отримували антиретровірусну терапію, що містила ламівудин.

Ізоляти більшості пацієнтів, які зазнали вірусологічну невдачу при режимі, що містив абакавір, в стрижневих клінічних випробуваннях показали, або відсутність КАРТ- пов'язаних змін від базової лінії (45%) або тільки M184V- або M184I-селекцію (45%). Загальна частота селекції для M184V або M184I була високою (54%), і менш поширеними були селекції L74V (5%), K65R (1%) і Y115F (1%) (див. таблицю). Включення зидовудину в режим призводило до зменшення частоти L74V- і K65R-селекцій в присутності абакавіру (з зидовудином: 0/40, без зидовудину: 15/192, 8%).

Терапія	Абакавір + Комбівір <sup>1</sup>	Абакавір + ламівудин + NNRTI	Абакавір + ламівудин + PI (або PI/ритонавір)	Загалом
Кількість суб'єктів	282	1094	909	2285
Кількість випадків вірусологічної невдачі	43	90	158	306



Кількість генотипів на терапії	40 (100%)	51 (100%) <sup>2</sup>	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%)
TAMs <sup>3</sup>	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Комбівір є фіксованою комбінацією дози ламівудину і зидовудину
2. Включає три випадки невірусологічної невдачі і чотири вірусологічні непідтверджені збої.
3. Кількість суб'єктів з 1 та більше тимідиновими аналоговими мутаціями (TAM).

TAM може бути селекційована, коли аналоги тимідину пов'язані з абакавіром. У мета-аналізі шести клінічних випробувань, TAM не були селекційовані при режимах застосування абакавіру без зидовудину (0/127), але були селекційовані при режимах з абакавіром і аналогом тимідину – зидовудином (22/86, 26%).

Резистентність *in vivo* (пацієнти, що раніше проходили лікування): M184V- або M184I-варіанти виникають у ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів, які проходили антиретровірусну терапію ламівудином, і виявляють резистентність високого рівня до ламівудину. Дані *in vitro*, як правило, свідчать про те, що продовження ламівудину в антиретровірусному режимі, незважаючи на розвиток M184V, може забезпечити залишкову антиретровірусну активність (ймовірно, через порушення вірусної придатності). Клінічна значущість цих даних не встановлена. Дійсно, наявні клінічні дані дуже обмежені і виключають будь-який надійний висновок в цій області. У будь-якому випадку, завжди слід віддавати перевагу ініціюванню сприйнятливих КАРТ перед прийманням ламівудину. Таким чином, підтримку терапії ламівудином, незважаючи на появу мутації M184V, слід розглядати тільки в тих випадках, коли інша активна КАРТ недоступна.

Клінічно значуще зниження сприйнятливості до абакавіру було продемонстровано в клінічних ізолятив у пацієнтів з неконтрольованою реплікацією вірусів, які були попередньо оброблені і є стійкими до інших інгібіторів нуклеозидів. У мета-аналізі п'яти клінічних випробувань, де ABC додавали до інтенсивної терапії, з 166 суб'єктів 123 (74%) мали M184V, 50 (30%) мали T215Y/F, 45 (27%) мали M41L, 30 (18%) мали K70R і 25 (15%) мали D67N. K65R був відсутній і L74V і Y115F були рідкісними (не більше 3%). Логістична регресія моделювання прогностичного значення для генотипу (з поправкою на базовий рівень плазми ВІЛ-1RNA [в РНК], CD4 + клітини, кількість і тривалість попередньої антиретровірусної терапії), показала, що наявність 3-х або більш КАРТ-резистентних мутацій, пов'язана зі зменшеною відповідністю на 4-му тижні ( $p = 0,015$ ) або 4 або більше мутацій на середньому 24-му тижні ( $p$  не більш за 0.012). Крім цього, комплекс вставки аб9 бо мутація Q151M зазвичай знаходяться в поєднанні з A62V, V75I, F77L і F116Y, та викликають високий рівень резистентності до абакавіру.

Базова зворотна мутація транскриптази	Четвертий тиждень		
	n	Середня зміна в RNA ( $\log_{10}$ копій/мл)	Процент з < 400 копій/мл в RNA
Жодної	15	-0.96	40%
Тільки M184V	75	-0.74	64%
Будь-яка КАРТ-мутація	82	-0.72	65%
Дві будь-які КАРТ-пов'язані мутації	22	-0.82	32%
Три будь-які КАРТ-пов'язані мутації	19	-0.30	5%
Чотири та більше будь-які КАРТ-пов'язані мутації	28	-0.07	11%

Фенотипічна резистентність і перехресна резистентність: Фенотипічна резистентність до абакавіру вимагає M184V, з щонайменше однією іншою селекційованою абакавіром мутацією, або M184V з декількома TAM. Фенотипічна перехресна резистентність до іншого НІЗТ з M184V або мутацією M184I поодинокі обмежена. Зидовудин, діданозин, ставудин і тенофовір підтримують антиретровірусну діяльність проти таких варіантів ВІЛ-1. Наявність M184V з K65R дійсно призводять до перехресної резистентності між абакавіром, тенофовіром, диданозином і ламівудином, M184V з L74V призводять до перехресної резистентності між абакавіром, диданозином і ламівудином. Наявність M184V з Y115F призводить до перехресної резистентності між абакавіром і ламівудином. Належне призначення абакавіру може здійснюватись з використанням алгоритмів, рекомендованих в даний час резистентності.

Перехресна резистентність між абакавіром або ламівудином і антиретровірусними засобами інших класів, наприклад, PI або NNRTI, є малоімовірною.

#### Клінічний досвід

##### Пацієнти, які не проходили лікування

Режим з комбінацією абакавіру та ламівудину один раз на день підтверджується 48-тижневим мультіцентральним, подвійно-сліпим, контрольованим дослідженням (CNA30021) 770 ВІЛ-інфікованих дорослих, які раніше не проходили лікування. Це були в основному безсимптомно ВІЛ-інфіковані пацієнти (CDC стадія А). Вони були рандомізовані для отримання абакавіру (ABC) 600 мг один раз на день або 300 мг два рази на день, в комбінації з ламівудином 300 мг один раз на день і ефавіренцом 600 мг один раз на день. Результати зведені нижче в таблиці:

Вірусологічні відповідь, заснована на плазмовій РНК ВІЛ-1 <50 копій/мл на 48-му тижні

ІТТ-піддана сукупність

Режим	ABC раз на день (N = 384)	ABC двічі на день (N = 386)
-------	---------------------------	-----------------------------



Вірусологічна відповідь	253/384 (66%)	261/386 (68%)
-------------------------	---------------	---------------

Подібний клінічний успіх (точкова оцінка різниці лікування: -1.7, 95% CI - 8.4, 4.9) спостерігався для обох режимів. Виходячи з цих результатів, з 95% впевненістю можна стверджувати, що справжня різниця становить не більше 8,4% на користь режиму два рази в день. Ця різниця потенціалів досить мала, щоб зробити загальний висновок про те, чи поступається режим з абакавіром один раз в день режиму з абакавіром два рази на день.

Аналогічна загальна частота вірусологічної невдачі (вірусне навантаження >50 копій/мл) спостерігалась як в групах з режимом один раз на день так і в групах з режимом два рази на день (10% і 8%, відповідно). У невеликому обсязі вибірки для генотипічного аналізу існує тенденція до більш високої швидкості KAPТ-асоційованих мутацій при режимах прийому абакавіру один раз на день в порівнянні з режимами прийому препарату двічі на день. Жодного впевненого висновку можна дійти через обмеженість даних, отриманих з цього дослідження. Довгострокові дані щодо використання абакавіру один раз на день (за межами 48 тижнів) в даний час обмежені.

#### Раніше ліковані пацієнти

У дослідженні CAL30001, 182 раніше ліковані пацієнти з вірусологічної невдачею були рандомізовані та отримували лікування або абакавіру сульфат/ламівудин таблетками один раз на день або абакавір 300 мг два рази на день, плюс ламівудин 300 мг один раз на день, в поєднанні з тенофовіром та PL або KAPТ впродовж 48 тижнів. Результати показують, що група, яка приймала абакавіру сульфат/ламівудин таблетки, не поступалася групі що отримувала абакавір двічі на день, на основі аналогічного зниження РНК ВІЛ-1, що вимірялось за допомогою середньої площі під кривою мінус базове значення (AAUCMB, -1.65 log<sub>10</sub> копій/мл проти -1.83 log<sub>10</sub> копій/мл відповідно, 95% CI -0.13, 0.38). Пропорції з РНК ВІЛ-1 <50 копій/мл (50% проти 47%) і <400 копій/мл (54% проти 57%) також були подібні в кожній групі (вибірки ІТТ). Однак, оскільки в цьому дослідженні брали участь лише помірно досвічені пацієнти з дисбалансом у вихідному вірусному навантаженні, ці результати слід інтерпретувати з обережністю.

У дослідженні ESS30008, 260 пацієнтів з вірусологічною супресією на початку терапії з режимом, що включав абакавір 300 мг плюс ламівудин 150 мг, обидва - два рази на день плюс PI або KAPТ, були рандомізовані відносно продовження цього режиму або переходу до абакавіру сульфат/ламівудин таблеток плюс PL або KAPТ протягом 48 тижнів. Результати показують, що група, яка приймала абакавіру сульфат/ламівудин таблетки мала подібний вірусологічний результат (не поступалась) у порівнянні з групою, що приймала абакавір плюс ламівудин, згідно з пропорціями суб'єктів з РНК ВІЛ-1 <50 копій/мл (90% та 85% відповідно, 95% CI -2.7, 13.5).

#### **5.2 Фармакокінетика**

Встановлено, що фіксована доза комбінованої абакавір/ламівудин таблетки (FDC), біоеквівалентна ламівудину і абакавіру, що вводяться окремо. Це було продемонстровано під час однодозового, 3-смугового дослідження біоеквівалентності FDC (натщесерце) в порівнянні з 2 x 300 мг абакавір таблетками плюс 2 x 150 мг ламівудин таблетками з FDC, що приймалися з їжею з високим вмістом жиру здоровими добровольцями (n = 30). У голодному стані не було суттєвої різниці в мірі абсорбції, вимірної області під кривою залежності концентрації-час у плазмі (AUC) і максимальної пікової концентрації (C<sub>max</sub>), кожного компонента. Клінічно значимого ефекту їжі не спостерігалось при введенні FDC в голодному або ситому стані. Ці результати вказують на те, що FDC може прийматись з або без їжі. Фармакокінетичні властивості ламівудину і абакавіру описані нижче.

#### Абсорбція

Абакавір і ламівудин швидко і добре всмоктуються з шлунково-кишкового тракту після перорального введення. Абсолютна біодоступність для таблеток абакавір і ламівудину у дорослих становить близько 83% і 80-85% відповідно. Середній час досягнення максимальної концентрації в сироватці крові (T<sub>max</sub>) становить близько 1,5 години і 1,0 годину для абакавіру і ламівудину, відповідно. Після одноразової дози 600 мг абакавіру, середнє (CV) значення C<sub>max</sub> становить 4,26 μg/ml (28%) і середнє (CV) AUC<sub>∞</sub> дорівнює 11,95 μg·h/ml (21%). Після декількох доз перорального введення ламівудину 300 мг один раз на день протягом семи днів, середній (CV) стаціонарний C<sub>max</sub> становить 2,04 μg/ml (26%) і середнє (CV) AUC<sub>24</sub> становить 8.87 μg·h/ml (21 %).

#### Розподіл

Внутрішньовенні дослідження абакавіру і ламівудину показали, що середній об'єм розподілу становить 0,8 і 1,3 л/кг, відповідно. Дослідження in vitro зв'язування з білками плазми показують, що абакавір зв'язується тільки в помірних та низьких (біля 49%) терапевтичних концентраціях з білками плазми людини. Ламівудин має лінійну фармакокінетику в діапазоні терапевтичних доз і виявляє обмежене зв'язування з білками плазми in vitro (<36%). Це вказує на низьку ймовірність взаємодії з іншими лікарськими засобами через зв'язувальне зміщення білків плазми.

Дані показують, що абакавір і ламівудин проникають в центральну нервову систему (ЦНС) і досягають спинномозкової рідини (CSF). Дослідження абакавіру демонструють, що співвідношення CSF і AUC плазми дорівнює від 30 до 44%. Спостережувані значення пікових концентрацій є в 9 разів більшими, ніж IC<sub>50</sub> абакавіру 0,08 μg/ml або 0,26 μM, коли абакавір приймається в обсязі 600 мг два рази на день. Середнє співвідношення CNS-концентрації ламівудину у сироватці крові через 2-4 години після перорального введення становило приблизно 12%. Справжня міра CNS-проникнення ламівудину і його зв'язок з будь-якою клінічною ефективністю невідомі.

#### Метаболізм

Абакавір в основному метаболізується в печінці, при цьому, приблизно 2% від введеної дози виводиться нирками у незміненому стані. Основними шляхами метаболізму у людини є алкогольдегідрогеназа і глюкуронізація зі створенням 5-карбонової кислоти і 5'-глюкуроніду, який складає близько 66% від введеної дози. Ці метаболіти виводяться із сечою.

Метаболізм ламівудину є незначним шляхом елімінації. Ламівудин переважно очищається нирковою екскрецією незмінного ламівудину. Ймовірність метаболічних взаємодій з ламівудиним низька через малий ступінь печінкового метаболізму (5-10%).

#### Виведення

Середній період напіввиведення абакавіру становить близько 1,5 години. Після декількох пероральних доз абакавіру 300 мг два рази на день не спостерігається значного накопичення абакавіру. Виведення абакавіру відбувається за допомогою метаболізму в печінці з подальшою екскрецією метаболітів переважно з сечою. Метаболіти і незмінений абакавір в сечі складають близько 83% введеної дози абакавіру. Залишок виводиться з калом.

Спостережуваний період напіврозпаду ламівудину становить від 5 до 7 годин. Середній системний кліренс ламівудину становить приблизно 0,32 л/год./кг, переважає нирковий кліренс (> 70%) через систему органічного катіонного транспорту. Дослідження у пацієнтів з нирковою недостатністю вказують, що елімінація ламівудину залежить від ниркової дисфункції. Пацієнтам з кліренсом креатиніну <50 мл/хв. необхідно зниження дози (див. розділ 4.2).

#### Внутрішньоклітинна фармакокінетика

У дослідженні 20 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували абакавір 300 мг два рази на день, при цьому, тільки одна 300 мг доза приймалась до початку 24-годинного періоду відбору проб, середній період внутрішньоклітинного напіврозпаду TP-карбовіру у стаціонарному стані склав 20,6 години, у порівнянні з геометричною середньою напіввиведення абакавіру з плазми в цьому дослідженні у 2,6 години. У перехресному дослідженні у 27 пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, внутрішньоклітинні рівні TP-карбовіру були вище для абакавіру 600 мг один раз на день (AUC<sub>24, SS</sub> + 32%, C<sub>max24, SS</sub> + 99% і C<sub>trough</sub> + 18%) в порівнянні з режимом 300 мг два рази





на день. Для пацієнтів, які отримували ламівудин 300 мг один раз на день, термін внутрішньоклітинного напіврозпаду TP-ламівудину був продовжений до 16-19 годин, в порівнянні з плазмовим напіврозпадом ламівудину 5-7 годин. У перехресному дослідженні у 60 здорових добровольців, внутрішньоклітинні фармакокінетичні параметри TP-ламівудину були схожими ( $AUC_{24, ss}$ ,  $C_{max24, ss}$ ) або нижчими ( $C_{trough} - 24\%$ ) для режиму з ламівудином 300 мг один раз на день у порівнянні з ламівудином 150 мг два рази на день. В цілому, ці дані підтверджують використання ламівудину 300 мг і абакавіру 600 мг раз на день для лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Крім того, ефективність і безпеку цієї комбінації один раз на день було продемонстровано під час ключового клінічного дослідження (CNA30021 – див. клінічний досвід).

#### Особливі групи населення

**Печінкова недостатність:** немає доступних даних щодо використання абакавіру сульфат/ламівудин таблеток в пацієнтів з порушеннями в печінці. Фармакокінетичні дані були отримані окремо для абакавіру і ламівудину.

Абакавір метаболізується головним чином у печінці. Фармакокінетика абакавіру вивчена у пацієнтів з незначними печінковими розладами (показник Чайльда-П'ю 5-6), що отримували разову дозу 600 мг. Результати показали, що наявне середнє збільшення в 1,89 рази [1,32; 2,70] при AUC абакавіру і в 1,58 [1,22; 2,04] рази в період напіввиведення. Рекомендації щодо зниження дози у пацієнтів з м'якими печінковими порушеннями неможливі через істотну мінливість впливу абакавіру.

Дані, отримані у пацієнтів з помірної та важкою печінковою недостатністю, вказують, що фармакокінетика ламівудину суттєво не впливає на порушення функції печінки.

**Ниркова недостатність:** Фармакокінетичні дані були отримані для ламівудину і абакавіру окремо. Абакавір в основному метаболізується в печінці, приблизно 2% абакавіру без змін виводиться з організму в сечі. Фармакокінетика абакавіру у пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок аналогічна для пацієнтів з нормальною функцією нирок. Дослідження ламівудину показують, що концентрації в плазмі (AUC) збільшуються у пацієнтів з нирковою дисфункцією внаслідок зменшення кліренсу. Зниження дози є необхідним для пацієнтів з кліренсом креатиніну <50 мл/хв.

**Люди похилого віку:** Відсутні фармакокінетичні дані для пацієнтів старших за 65 років.

### **5.3 Доклінічні дані з безпеки**

За винятком негативного тесту *in vivo* на мікроядрах щурів, відсутні дані щодо наявності ефектів комбінації абакавіру та ламівудину у тварин.

#### Мутагенність та канцерогенність

Ні абакавір, ні ламівудин не виявляв мутагенність у бактеріальних тестах, але, як і багато аналогів нуклеозидів, вони проявляють активність в тестах *in vitro* у ссавців, таких, як аналіз лімфоми миші. Це узгоджується з відомою активністю інших аналогів нуклеозидів. Результати тесту мікроядер *in vivo* щурів з комбінацією абакавіру і ламівудину були негативними.

Ламівудин не показав будь-яку активність в генотоксичних дослідженнях *in vivo* при дозах, які дали підвищення концентрації в плазмі до 30-40 разів вищу за клінічну концентрацію. Абакавір має слабкий потенціал викликання хромосомних пошкоджень як *in vitro* так і *in vivo* при високих випробувальних концентраціях. Канцерогенний потенціал комбінації абакавіру та ламівудину не підтверджений. У довгострокових дослідженнях оральної канцерогенності у щурів і мишей, ламівудин не виявив канцерогенного потенціалу. Дослідження канцерогенності перорального абакавіру у мишей і щурів показало збільшення частоти злоякісних і доброякісних пухлин. Злоякісні пухлини з'явилися у препуціальної залози у самців і кліторальній залозі самок обох видів, у щурів – в щитовидній залозі і печінці самців, сечовому міхурі, лімфатичних вузлах і підшкірному шарі самок.

Більшість цих пухлин з'являлася при отриманні найвищої дози 330 мг/кг/день у мишей і 600 мг/кг/день у щурів. Винятком була пухлина препуціальної залози, яка з'являлася при дозі 110 мг/кг у мишей. Системний вплив на мишей і щурів на рівні нульового ефекту був отриманий на рівні 3- і 7- кратного системного впливу на організм людини в процесі терапії. У той час як канцерогенний потенціал в організмі людини невідомий, ці дані свідчать про те, що канцерогенний ризик для людей переважається потенційним клінічним ефектом.

#### Токсичність подвоєння дози

При токсикологічних дослідженнях абакавіру встановлено збільшення ваги печінки у щурів і мавп. Клінічна значущість цього явища невідома. Відсутні дані клінічних досліджень абакавіру на гепатотоксичність. Крім цього, самоіндукція метаболізму абакавіру або індукція метаболізму інших лікарських засобів, які метаболізуються в печінці, не спостерігалися у людей.

Невелика дегенерація міокарду у мишей і щурів спостерігалася протягом двох років після введення абакавіру. Системний вплив був еквівалентний 7-24 очікуваним системним впливам в організмі людини. Клінічна значущість цього факту не визначена.

#### Репродуктивна токсикологія

У дослідженнях репродуктивної токсичності у тварин встановлений перетин ламівудином та абакавіром плаценти.

Ламівудин не виявляв тератогенність в дослідженнях на тваринах, але були ознаки підвищення частоти ранніх ембріональних смертельних випадків у кроликів при відносно низьких системних впливах, що можна порівняти з результатами, отриманими в організмі людини. Подібний ефект не спостерігався у щурів, навіть при дуже високому системному впливі.

Абакавір продемонстрував токсичність по відношенню до розвитку ембріона і плоду у щурів, але не у кроликів. Ці дані включали зменшення ваги тіла плода, набряк плода, а також збільшення варіації/пороків розвитку скелета, ранню маткову смертність і мертвонародженість. Жоден висновок не може бути зроблений щодо тератогенного потенціалу абакавіру через токсичність ембріона і плоду.

Дослідження фертильності у щурів показало, що абакавір і ламівудин не впливає на фертильність чоловіків або жінок.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ**

### **6.1 Допоміжні речовини**

Кожна таблетка абакавіру сульфату 600 мг та ламівудину 300 мг з плівковим покриттям містить 600 мг абакавіру (у вигляді абакавіру сульфату) і 300 мг ламівудину USP.

Кожна таблетка абакавіру сульфату 60 мг та ламівудину 30 мг з плівковим покриттям містить 60 мг абакавіру (у вигляді абакавіру сульфату) і 30 мг ламівудину USP.

Допоміжні речовини: мікрокристалічна целюлоза, натрію крохмальгліколят, магнію стеарат, гіпромелоза, титану діоксид, полісорбат 80, макрогол, FD&C жовтий (барвник жовтий "захід сонця")

### **6.2 Несумісність**

Не виявлено.

### **6.3 Термін придатності**

24 місяці.

### **6.4 Умови зберігання**

Зберігати при температурі не вище 30 ° C.



**6.5 Упаковка**

Блістери по 10 таблеток та контейнери з ПЕНТ по 30 таблеток для сили активності 600/300 мг та 30 або 60 таблеток для сили активності 60/30 мг.

**6.6 Інструкція при транспортуванні**

Особливих вимог не потребує.

**7. ВЛАСНИК ДОЗВОЛУ НА МАРКЕТИНГ:**



Компанія Ауробіндо Фарма Лімітед  
Плот № 2, Майтри Віхар  
Амеерпет, Хайдарабад - 500 038  
Андрра Прадеш  
Індія

**8. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ : Грудень 2008**

600мг/300мг: NDC 65862-335-30

60/30 мг (60 шт.): NDC 65862-334-60

60/30 мг (30 шт.): NDC 65862-334-30

РОМ



**ВІДІРВАТИ ПЕРЕД РОЗПОДІЛОМ**  
**ЛИСТОК-ВКЛАДИШ**  
**Абакавіру сульфат і ламівудину таблетки**  
**Тільки за рецептом**

Прочитайте ретельно весь цей листок-вкладиш, перш ніж почати приймати препарат.

Зберігайте цей листок-вкладиш, так як вам, можливо, буде потрібно прочитати його ще раз. Якщо у вас є які-небудь додаткові питання, спитайте свого лікаря.

Цей препарат був призначений для вас особисто, і ви не можете передавати його іншим. Це може нашкодити їм, навіть якщо їх симптоми такі ж, як у вас. Якщо з'являється який-небудь з серйозних побічних ефектів, або якщо ви помітили будь-які побічні ефекти, не перераховані в даному листку-вкладиші, будь ласка, повідомте свого лікаря.

**РЕАКЦІЯ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ**

Оскільки абакавіру сульфат/ламівудин таблетки містять абакавір, у деяких пацієнтів, що приймають абакавіру сульфат/ламівудин таблетки можуть розвинути реакції гіперчутливості (серйозні алергічні реакції), які можуть бути небезпечними для життя, якщо буде продовжено приймання абакавіру сульфат/ламівудин таблеток. Є дуже важливим прочитати інформацію про ці реакції «Особлива обережність при прийомі абакавіру сульфат/ламівудин таблеток» в розділі 2 цього вкладишу. Існує також карта оповіщення, що наявна в упаковці сульфату абакавіру/ламівудин таблеток, з метою нагадування вам і медичному персоналу про гіперчутливість до абакавіру. Ця карта повинна бути видалена і зберігатися разом з вами постійно.

Негайно зверніться до лікаря за порадою про те, чи слід припинити прийом абакавіру сульфат/ ламівудин таблеток, якщо:

- 1) У вас з'являється висип або
- 2) один або кілька симптомів, щонайменше ДВА, з наступних груп::

лихоманка

задишка, біль в горлі або кашель

нудота, блювота або діарея або болі в животі

важка втома або хворобливість або загальне погане самопочуття

Якщо ви припинили приймання абакавіру сульфат/ламівудин таблеток через алергічну реакцію, вам **НЕ МОЖНА НІКОЛИ ЗНОВУ ПРИЙМАТИ** абакавіру сульфат/ламівудин таблетки, або будь-які інші ліки, що містять абакавір, оскільки протягом кількох годин може виникнути загрозове для життя зниження кров'яного тиску або настати смерть.

Якщо ви гіперчутливі до абакавіру, ви повинні повернути всі невикористані абакавіру сульфат/ламівудин таблетки для утилізації. Попросіть поради у лікаря. У цьому листі-вкладиші:

1. Що таке абакавіру сульфат/ламівудин таблетки і для чого вони використовуються
2. Перед тим, як прийняти абакавіру сульфат/ламівудин таблетки
3. Як приймати абакавіру сульфат/ламівудин таблетки
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати абакавіру сульфат/ламівудин таблетки
6. Додаткова інформація

**Абакавір сульфат 600 мг і ламівудину 300 мг таблетки**

Кожна таблетка абакавіру сульфат/ламівудин з плівковим покриттям містить 600 мг абакавіру (у вигляді абакавіру сульфату) і 300 мг ламівудину USP.

Допоміжні речовини: мікрокристалічна целюлоза, натрію крохмальгліколят, магнію стеарат, гіпромелоза, титану діоксид, полісорбат 80, макрогол, FD&C жовтий (барвник жовтий "захід сонця").

Абакавіру сульфат 600 мг і ламівудину 300 мг таблетки доступні у вигляді модифікованої покритої плівкою капсули оранжевого кольору з гравіруванням «Н» на одній стороні та «27» на іншій стороні.

Кожна таблетка абакавіру сульфату 60 мг і ламівудину 30 мг з плівковим покриттям містять 60 мг абакавіру (у вигляді сульфату абакавіру) і 30 мг ламівудину USP.

Допоміжні речовини: мікрокристалічна целюлоза, натрію крохмальгліколят, магнію стеарат, гіпромелоза, титану діоксид, полісорбат 80, макрогол, FD&C жовтий (барвник жовтий "захід сонця").

Абакавіру сульфат 60 мг і ламівудину 30 мг таблетки доступні у вигляді модифікованих капсул оранжевого кольору із плівковим покриттям плівкою таблетки з гравіруванням «Н» і «38» по обидва боки від глибокої лінії розриву на одній стороні і глибокою лінією розриву на іншій стороні.

Власник дозволу на маркетинг сульфату абакавіру/ламівудин таблеток::

Кампанія Ауробіндо Фарма Лімітед

Плот № 2, Майтри Віхар

Амеерпет, Хайдарабад - 500 038

Андра Прадеш

Індія

Виробник абакавіру сульфату/ламівудин таблетки:

Кампанія Ауробіндо Фарма Лімітед

Юніт-III, Сарвей № 313,

Бачупалі, Кутубуллапур Мандал,

Хайдарабад, Андра Прадеш

Індія

Поштовий індекс – 500072

**1. Що таке абакавіру сульфат/ламівудин таблетки і для чого вони використовуються**



Абакавіру сульфат/ламівудин таблетки містять абакавір і ламівудин. Останні також доступні у вигляді окремих лікарських засобів. Вони належать до групи антиретровірусних препаратів, які є лікарськими засобами, що використовуються для лікування вірусу імунодефіциту (ВІЛ) людини, так звані аналоги нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ). Вони використовуються в поєднанні з іншими антиретровірусними препаратами для лікування ВІЛ-інфекції. Абакавіру сульфат/ламівудин таблетки зменшують кількість ВІЛ в крові (вірусне навантаження), і зберігає його на низькому рівні. Також збільшується кількість клітин крові CD4. CD4-клітини є типом білих кров'яних клітин, які відіграють важливу роль у підтримці імунної системи здоровою та боротьбі з інфекцією. Зворотна реакція на лікування абакавіру сульфат / ламівудин таблетками варіює між пацієнтами. Ваш лікар має контролювати ефективність лікування.

## 2. Перед тим, як прийняти абакавіру сульфат/ламівудин таблетки

Не приймайте абакавіру сульфат/ламівудин таблетки:

- Якщо у вас є алергія (гіперчутливість) на активну речовину абакавір, або на будь-яке інші ліки, що містить сульфат абакавіру
- якщо у вас є алергія на активну речовину ламівудин або на будь-який інший інгредієнт абакавіру сульфат/ламівудин таблеток.
- Якщо у вас є серйозні захворювання печінки

Якщо ви не впевнені в тому, чи слід приймати абакавіру сульфат/ламівудин таблетки, будь ласка, обговоріть з вашим лікарем, перш ніж приймати цей препарат.

Виявляйте особливу обережність при прийманні абакавіру сульфат/ламівудин таблеток

Реакція гіперчутливості (важка алергічна реакція): Близько 5 з кожних 100 хворих, які лікуються абакавіром, страждають від реакції гіперчутливості.

Найбільш поширені симптоми цієї реакції: висока температура (лихоманка) і висип на шкірі. Інші ознаки, що часто спостерігаються: нудота, блювота, діарея, болі в животі і важка втома. Інші симптоми можуть включати до себе загальні або м'язові болі, набряк шиї, задишку, біль у горлі, кашель і головний біль. Час від часу спостерігаються запалення очей (кон'юнктивіт), виразки в роті та зниження кров'яного тиску.

Симптоми цих алергічних реакцій можуть виникати в будь-який час після початку лікування абакавіром. Однак вони, як правило, виникають протягом перших шести тижнів лікування. Симптоми погіршуються при продовженні лікування і можуть бути небезпечними для життя, якщо лікування триває.

**НЕГАЙНО ЗВЕРНІТЬСЯ ДО ЛІКАРЯ** за порадою про те, чи слід припинити прийом абакавіру сульфат/ламівудин таблеток, якщо:

- 1) У вас виникає висип або
- 2) ви маєте один або кілька симптомів, зонайменше два, з наступних груп:

лихоманка

задишка, біль в горлі або кашель

нудота, блювота, діарея або болі в животі

важка втома, хворобливість, або взагалі погане почуття

Якщо ви припинили приймання абакавіру сульфат/ламівудин таблеток через алергічну реакцію, **ВИ НИКОЛИ НЕ МОЖЕТЕ ПРИЙМАТИ** абакавіру сульфат/ламівудин таблетки або будь-який інший препарат, що містить сульфат абакавіру, оскільки протягом кількох годин може настати загрозна для життя зниження кров'яного тиску або смерть.

Якщо ви припинили приймати абакавіру сульфат/ламівудин таблетки з будь-якої причини, зокрема, тому, що ви думаєте, що ви відчуваєте побічні ефекти або симптоми іншого захворювання, важливо звернутися до лікаря перед поновленням приймання. Ваш лікар перевірить чи будь-які симптоми які ви мали, можуть бути пов'язані з цією алергічною реакцією. Якщо ваш лікар вважає, що є ймовірність того, що вони пов'язані, вам не буде **перепризначено приймання абакавіру сульфат/ламівудин таблеток або будь-якого іншого препарату, що містить абакавір.** Важливо, щоб ви дотримувалися цих порад.

Іноді небезпечні для життя реакції гіперчутливості виникають, коли абакавір поновлюється у пацієнтів, які повідомили тільки один із симптомів на карті оповіщення перед припиненням приймання препарату.

У дуже рідких випадках гіперчутливість спостерігалась, коли абакавір був поновлений у пацієнтів, які не мали жодних симптомів гіперчутливості перед припиненням приймання.

Якщо ви гіперчутливі до абакавіру, поверніть всі свої невикористані абакавіру сульфат/ламівудин таблетки для утилізації. Зверніться до лікаря за консультацією.

Дослідження показали, що люди з геном під назвою HLA-B (тип 5701), більш ймовірно матимуть реакції гіперчутливості на абакавір. Проте, навіть якщо у вас немає гену такого типу, ви все одно можете отримати цю реакцію.

**Лактоацидоз:** Клас ліків, до яких належить абакавіру сульфат/ламівудин таблетки (КАРТ) може викликати стан, що називається лактоацидоз (надлишок молочної кислоти в крові), разом зі збільшенням печінки. Лактоацидоз, якщо це відбувається, як правило, розвивається протягом декількох місяців після початку лікування. Глибоке, швидке дихання, сонливість, і неспецифічні симптоми, такі як нудота, блювання і біль в животі, можуть вказувати на розвиток лактоацидозу. Це рідкісний, але серйозний побічний ефект частіше зустрічається у жінок, особливо при дуже надмірній вазі. Якщо у вас є захворювання печінки, ви також можете бути більш схильні до ризику отримання цього стану. У той час як ви приймаєте абакавіру сульфат/ламівудин таблетки, ваш лікар буде уважно стежити за виникненням у вас будь-яких ознак того, що у вас починається розвиток лактоацидозу.

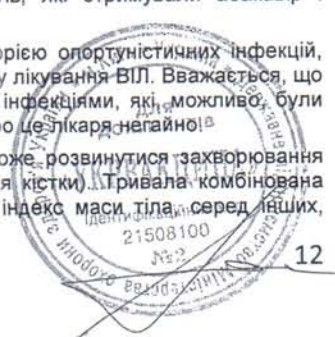
**Розподіл жиру:** перерозподіл, накопичення або втрата жиру може виникнути у пацієнтів, які отримують комбіновану антиретровірусну терапію. Зверніться до лікаря, якщо ви помітили зміни в жировій тканині.

**Захворювання печінки/гепатит:** Будь ласка, поговоріть з вашим лікарем, якщо у вас є історія хвороби печінки. Пацієнти з хронічним гепатитом В або С, що проходять терапію антиретровірусними агентами мають підвищений ризик серйозних і потенційно смертельних печінкових побічних ефектів, може знадобитися аналіз крові для моніторингу функції печінки. Якщо ви маєте інфекцію гепатиту В, не має необхідності зупиняти прийом абакавіру сульфат/ламівудин таблеток без інструкцій від вашого лікаря, так як ви можете мати рекурентну гепатиту. Це може статися через раптове припинення ламівудину. Ця рекурентність може бути більш серйозною у пацієнтів з важкими захворюваннями печінки.

**Панкреатит:** Запалення підшлункової залози (панкреатит) спостерігалось в деяких пацієнтів, які отримували абакавір і ламівудин, хоча не було ясно, чи було це через ці препарати або саму ВІЛ-інфекцію.

**Синдром імунної реактивації:** У деяких пацієнтів з пізніми стадіями ВІЛ-інфекції (СНІД) та історією опортуністичних інфекцій, можуть з'являтися ознаки та симптоми запалення від попередніх інфекцій незабаром після початку лікування ВІЛ. Вважається, що ці симптоми обумовлені поліпшенням імунної відповіді організму, дозволяючи йому боротися з інфекціями, які, можливо, були присутні без явних симптомів. Якщо ви помітили будь-які ознаки інфекції, будь ласка, повідомте про це лікаря негайно!

**Кісткові розлади:** У деяких пацієнтів, які приймають комбіновану антиретровірусну терапію, може розвинути захворювання кісток під назвою остеонекроз (загибель кісткової тканини, викликана втратою кровопостачання кістки). Тривала комбінована антиретровірусна терапія, кортикостероїди, вживання алкоголю, важка іммуносупресія, вищий індекс маси тіла серед інших,



можуть бути деякими з багатьох факторів ризику розвитку цього захворювання. Ознаками остеонекрозу є серед інших тургорхливість суглобів, болі (особливо у стегні, коліні і плечі) і труднощі в русі. Якщо ви помітили будь-які з цих симптомів, будь ласка, повідомте про це лікаря.

**Загальні відомості:** Абакавіру сульфат/ламівудин таблетки допомагають контролювати ваш стан, але не виліковують від ВІЛ-інфекції. Не встановлено зменшення ризику передачі ВІЛ-інфекції іншим особам статевим шляхом або через кров у наслідок лікування за допомогою антиретровірусних препаратів. Ви повинні продовжувати використовувати відповідні запобіжні заходи, щоб не допустити передачі. У вас можуть продовжувати розвиватись інші інфекції та інші захворювання, пов'язані з ВІЛ-інфекцією. Таким чином, ви повинні триматись в постійному контакті з лікарем при прийомі абакавіру сульфат/ламівудин таблеток.

#### Приймання інших препаратів

Будь ласка, повідомте свого лікаря, якщо ви приймаєте або нещодавно приймали будь-які інші ліки, в тому числі лікарські засоби, отримані без рецепта. Абакавір або ламівудин в абакавіру сульфат/ламівудин таблетках можуть взаємодіяти з деякими іншими медикаментами. Абакавіру сульфат/ламівудин таблетки не слід приймати з зальцитабіном (використовуються для лікування ВІЛ-інфекції), високими дозами котримоксазолу (для інфекцій, викликаних пневмоцистичною пневмонією), ін'єкціями ганцикловіру або фоскарнутом (використовуються для лікування інфекцій, викликаних цитомегаловірусом). Алкоголь дійсно збільшує кількість абакавіру в крові. Оскільки абакавір збільшує швидкість виведення метадону з організму, пацієнти, що приймають метадон, мають перевіритися на наявність будь-яких симптомів резистентності, і можливо їх дози метадону необхідно буде змінити.

#### Вагітність і годування груддю

Абакавіру сульфат/ламівудин таблетки не рекомендуються під час вагітності. Якщо ви завагітніли, або плануєте завагітніти, ви повинні звернутися до лікаря, щоб обговорити можливі несприятливі ефекти, переваги і ризики, пов'язані з антиретровірусною терапією для вас і вашої дитини.

Якщо ви приймали абакавіру сульфат/ламівудин таблетки під час вагітності, ваш лікар може призначити регулярні дослідження з метою стеження за розвитком вашої дитини. Такі дослідження можуть включати в себе аналізи крові та інші діагностичні тести.

У дітей, матері яких приймали нуклеозиди та нуклеотидні аналоги під час вагітності, переваги від зниження шансів бути інфікованими ВІЛ є більшими, ніж ризик постраждати від побічних ефектів.

Якщо ви здійснюєте грудне вигодовування, ви повинні повідомити свого лікаря. Рекомендується, щоб ВІЛ-інфіковані жінки не годували грудьми своїх дітей за будь-яких обставин, щоб уникнути передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини.

#### Керування транспортними засобами і механізмами

Відсутні дослідження щодо впливу абакавіру сульфат/ламівудин таблеток на здатність керування транспортними засобами і механізмами. Тим не менш, ви повинні взяти до уваги стан здоров'я і можливі побічні ефекти абакавіру сульфат/ламівудин таблеток, перш ніж розглядати керування транспортними засобами і механізмами.

#### Важлива інформація про деякі інші інгредієнти абакавіру сульфату/ламівудин таблеток

Абакавіру сульфат/ламівудин таблетки містять барвник жовтий "захід сонця", який може викликати алергічні реакції у деяких людей.

#### 3. Як приймати абакавіру сульфат/ламівудин таблетки

Завжди приймайте абакавіру сульфат/ламівудин таблетки точно так, як приписав ваш лікар. Ви повинні перевірити з вашим лікарем, якщо ви не впевнені. Будьте дуже обережні, щоб не пропустити будь-яку дозу, якщо це взагалі можливо. Звичайна доза у дорослих і підлітків від 12 років становить одну абакавіру сульфат 600 мг/ламівудин 300 мг таблетку один раз на день. Приймання абакавіру сульфат 60 мг/ламівудин 30 мг таблеток повинно бути приведено у відповідність до вказівок лікаря. Ковтати таблетки необхідно цілими з водою.

Для дітей і пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетку, можна використовувати наступну процедуру:

1. Помістіть таблетку в контейнер і додайте дві чайні ложки (10 мл) води на одну таблетку.
  2. Струшуйте контейнер, поки таблетка не розчиниться.
  3. Випити розчин протягом 1 години.
  4. Промити контейнер з додатковою невеликою кількістю води і пити вміст, щоб гарантувати приймання всієї дози.
- ЗАБОРОНЯЄТЬСЯ ЗМІШУВАТИ** абакавіру сульфат/ламівудин таблетки з будь-якою ІНШОЮ рідиною, крім води.

Абакавіру сульфат/ламівудин таблетка може прийматись незалежно від прийому їжі.

#### Якщо ви перевищили дозу абакавіру сульфат/ламівудин таблеток, вам необхідно

Якщо ви випадково прийняли занадто багато ви повинні повідомити свого лікаря або звернутися до найближчого відділення невідкладної допомоги лікарні для отримання подальших рекомендацій.

#### Якщо ви забули прийняти абакавіру сульфат/ламівудин таблетки

Важливо приймати сульфату абакавір/ламівудин таблетки у відповідності з призначенням, щоб бути переконаним в отримання максимальної користі. Якщо ви забули прийняти дозу, прийміть її, як тільки згадаєте, а потім продовжить, як і раніше. Не приймайте подвійну дозу, щоб компенсувати пропущені одиночні дози. Важливо регулярно приймати абакавіру сульфат/ламівудин таблетки, тому що нерегулярний прийом може збільшити ризик розвитку реакцій гіперчутливості.

#### Якщо ви припиняєте приймати абакавіру сульфат/ламівудин таблетки

Якщо ви припинили приймати абакавіру сульфат/ламівудин таблетки з будь-якої причини, зокрема, якщо ви вважаєте, що у наслідок цього виникають побічні ефекти або інші хвороби, ви повинні зв'язатися з лікарем перед тим, як поновити приймання препарату. У деяких випадках лікар рекомендуватиме перезапустити абакавіру сульфат/ламівудин таблетки в такому місці, де ви будете мати можливість отримати швидко медичну допомогу в разі потреби.

#### 4. Можливі побічні реакції

Як і всі лікарські засоби, абакавіру сульфат/ламівудин таблетки можуть викликати побічні ефекти, хоча і не у всіх пацієнтів. При лікуванні ВІЛ-інфекції, не завжди можна сказати, чи є деякі з побічних ефектів, наслідком приймання абакавіру сульфат/ламівудин таблеток або інших ліків, які ви приймаєте в той же час, або захворювання ВІЛ. Тому дуже важливо повідомляти лікаря про будь-які зміни у своєму здоров'ї. Не лякайтесь списком можливих побічних ефектів абакавіру сульфат/ламівудин таблеток, можливо, вони не з'являться у вас. Оскільки абакавіру сульфат/ламівудин таблетки містять абакавір і ламівудин, нижче перераховані побічні ефекти для кожного з цих лікарських засобів.

**Реакція гіперчутливості (важка алергічна реакція) спостерігається в близько 5 з кожних 100 пацієнтів, які лікувалися абакавіром.** Це описано в розділі 2 даного листа-вкладиша в розділі «Зверніть особливу увагу на абакавіру сульфат /ламівудин таблетки».

Важливо, щоб ви прочитали і зрозуміли інформацію про ці серйозні реакції.

#### Звичайні побічні реакції (повідомлялося в 1 - 10 з 100 пацієнтів)

- Абакавір-гіперчутливість, висип на шкірі (без будь-якої іншої хвороби)



- Нудота, блювота, діарея, болі в животі
- Головний біль, біль в суглобах, м'язові розлади
- Кашель, назальні симптоми (роздратування, нежить), висока температура
- Сонливість, стомлюваність, порушення сну, загальне відчуття нездужання, втрата апетиту, випадіння волосся.

**Незвичайні побічні реакції (повідомлено в 1 - 10 з 1000 пацієнтів)**

- Збільшення маси ферментів, що виробляються печінкою
- Анемія (низький рівень червоних кров'яних клітин), нейтропенія (низький рівень білих кров'яних клітин) і зниження кількості тромбоцитів (клітин крові, важливих для згортання крові).

Якщо продукування червоних кров'яних клітин зменшується, ви можете мати симптоми втоми або задишки. Зменшення кількості лейкоцитів в крові може зробити вас більш схильними до інфекцій. Якщо у вас низька кількість тромбоцитів, ви можете помітити, що легше отримуєте синяки.

**Рідкісні побічні реакції (повідомлялося в менш ніж 1 в 1000 пацієнтів)**

- Розлади м'язової тканини
- Збільшення ферментів амілази
- Запалення підшлункової залози (панкреатит).

**Дуже рідкісні побічні реакції (повідомлялося в менш ніж 1 в 10000 пацієнтів)**

- Серйозні шкірні реакції
- Оніміння, поколювання або відчуття слабкості в кінцівках
- Важка анемія і нейтропенія.

Комбінована антиретровірусна терапія може викликати зміни в формі тіла через зміни в розподілі жиру. Вони можуть включати в себе втрату жиру на ногах, руках і обличчі, збільшення жиру в області живота і в інших внутрішніх органах, скупчення жиру між плечима («бичачий горб»). Причина та довгострокові наслідки для здоров'я цих явищ на даний час невідомі. Комбінована антиретровірусна терапія також може викликати підвищення рівня молочної кислоти і цукру в крові, гіперліпемію (збільшення холестерину в крові) і резистентність до інсуліну.

Випадки настання лактоацидозу, який є накопиченням молочної кислоти в організмі, було зареєстровано в деяких пацієнтів, що отримують КАРТ (див. «Особлива обережність при прийманні абакавіру сульфат/ламівудин таблеток» у розділі 2 для отримання додаткової інформації).

Якщо будь-який з побічних ефектів стає серйозним, або якщо ви помітили будь-які побічні ефекти, не перераховані в даному інформаційному листку, будь ласка, повідомте свого лікаря.

**5. Як зберігати абакавіру сульфат/ламівудин таблетки**

Зберігати при температурі не вище 30 ° C.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Не використовувати абакавіру сульфат/ламівудин таблетки після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. Термін придатності рахується на останній день місяця.

Лікарські засоби не слід викидати в каналізацію або з побутовими відходами. Запитайте фармацевта, як правильно позбутися ліків. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

**6. Додаткова інформація**

Для отримання будь-якої інформації про даний лікарський засіб, будь ласка, зверніться до місцевого представника власника торгової марки.

Цей буклет-вкладиш був в останнє переглянутий у грудні 2008 року.



№ UA/16/20/01/01

Від 22.06.2017

4.4 Special warnings and precautions for use  
The special warnings and precautions relevant to abacavir and lamivudine are included in this section. There are no additional precautions and warnings relevant to abacavir sulfate / lamivudine tablets.

**Hypersensitivity Reactions (see also section 4.8)**  
In clinical studies approximately 5% of subjects receiving abacavir developed a hypersensitivity reaction. Some of these cases were life-threatening and resulted in a fatal outcome despite taking precautions.

**Description**  
Hypersensitivity reactions are characterised by the appearance of symptoms indicating multi-organ system involvement. Almost all hypersensitivity reactions will have fever and/or rash as part of the syndrome.  
Other signs and symptoms may include respiratory signs and symptoms such as dyspnoea, sore throat, cough, and abnormal chest x-ray findings (predominantly infiltrates, which can be localised), gastrointestinal symptoms, such as nausea, vomiting, diarrhoea, or abdominal pain, and may lead to manifestations of hypersensitivity as respiratory disease (pneumonia, bronchitis, pharyngitis), or gastroenteritis. Other frequently observed signs or symptoms of the hypersensitivity reaction may include lethargy or malaise and musculoskeletal symptoms (myalgia, rarely myolysis, arthralgia).  
The symptoms related to this hypersensitivity reaction worsen with continued therapy and can be life-threatening. These symptoms usually resolve upon discontinuation of abacavir.

**Management**  
Hypersensitivity reaction symptoms usually appear within the first six weeks of initiation of treatment with abacavir, although these reactions may occur at any time during therapy. Patients should be monitored closely, especially during the first two months of treatment with abacavir, with close follow-up every two weeks.

Patients who are diagnosed with a hypersensitivity reaction whilst on therapy **MUST discontinue abacavir sulfate / lamivudine tablets immediately. Abacavir sulfate / lamivudine tablets, or any other medicinal product containing abacavir, MUST NEVER be restarted in patients who have stopped therapy due to a hypersensitivity reaction.** Restarting abacavir following a hypersensitivity reaction results in a more frequent of symptoms within hours. This recurrence is usually more severe than on initial presentation, and may include life-threatening hypotension and death.  
To avoid a delay in diagnosis and minimise the risk of a life-threatening hypersensitivity reaction, abacavir sulfate / lamivudine tablets must be permanently discontinued if hypersensitivity cannot be ruled out, even when other diagnoses are possible (respiratory diseases, flu-like illness, gastroenteritis or reactions to other medicinal products).

Special care is needed for those patients simultaneously starting treatment with abacavir sulfate / lamivudine tablets and other medicinal products known to induce skin toxicity (such as non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors - NRTIs). This is because it is currently difficult to differentiate between rashes induced by these products and abacavir-related hypersensitivity reactions.

**Management after an interruption of abacavir sulfate / lamivudine tablets therapy**  
If therapy with abacavir sulfate / lamivudine tablets has been discontinued for any reason and restarting therapy is under consideration, the reason for discontinuation must be established to assess whether the patient had any symptoms of a hypersensitivity reaction. If a hypersensitivity reaction cannot be ruled out, abacavir sulfate / lamivudine tablets or any other medicinal product containing abacavir must not be restarted.  
Hypersensitivity reactions with rapid onset, including life-threatening reactions have occurred after restarting abacavir in patients who had any one of the key symptoms of hypersensitivity (fever, rash, liver, gastrointestinal, respiratory or constitutional symptoms such as lethargy and malaise) prior to stopping abacavir. The most common isolated symptom of a hypersensitivity reaction was a skin rash. Moreover, on very rare occasions hypersensitivity reactions have been reported in patients who have restarted therapy, and who had no preceding symptoms of a hypersensitivity reaction. In both cases if a decision is made to restart abacavir this must be done in a setting where medical assistance is readily available.

**Risk Factors**  
Analysis of clinical risk factors for hypersensitivity to abacavir have consistently identified the risk for those of black race to be approximately half the risk of other racial groups combined. As this still represents a significant risk (based on the fact that approximately 5% of subjects receiving abacavir develop a hypersensitivity reaction in clinical studies), the same close monitoring should apply to patients of all racial groups.  
In addition, two retrospective, case-controlled pharmacovigilance studies have shown that carriage of HLA-B\*57:01 is associated with a significantly increased risk of clinically suspected hypersensitivity in Caucasians. It is estimated that approximately 50% of patients with the HLA-B\*57:01 allele develop a suspected hypersensitivity reaction (HSR) during the course of abacavir treatment versus less than 3% of patients who do not have HLA-B\*57:01 allele in the Caucasian population. This genetic association has not been assessed in prospective controlled clinical studies but such studies are ongoing to better appreciate the association between occurrence of HSR and carriage of HLA-B\*57:01 allele. However, it is noteworthy that among patients with a suspected hypersensitivity reaction, 50% did not carry HLA-B\*57:01 in the Caucasian population. Therefore, the clinical diagnosis of a suspected hypersensitivity reaction cannot be ruled out on clinical grounds. Absence of the HLA-B\*57:01 allele does not justify rechallenge with abacavir due to the potential for a fatal rechallenge reaction. The same recommendation should apply for other races and ethnic groups, although data are more limited in these groups.

- Essential patient information
- Prescribers must be aware of the possibility of a hypersensitivity reaction to abacavir that may result in a life-threatening reaction or death.
- Patients must be made aware of the possibility of a hypersensitivity reaction to abacavir that may result in a life-threatening reaction or death.
- Patients developing signs or symptoms possibly linked with a hypersensitivity reaction MUST CONTACT their doctor IMMEDIATELY.
- Patients who are hypersensitive to abacavir should be reminded that they must never take abacavir sulfate / lamivudine tablets or any other medicinal product containing abacavir again.
- In order to avoid restarting abacavir, patients who have experienced a hypersensitivity reaction should dispose of their remaining abacavir sulfate / lamivudine tablets in their possession in accordance with the local requirements, and ask their doctor for advice.
- Patients who have stopped abacavir sulfate / lamivudine tablets for any reason, and particularly due to possible adverse reactions or illness, must be advised to contact their doctor before restarting.



AUROBINDO

**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**  
**Abacavir Sulfate and Lamivudine Tablets**  
Rx Only

**1 NAME OF THE FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCT**  
Abacavir sulfate 600mg and lamivudine 300mg tablets  
Abacavir sulfate 60mg and lamivudine 30mg tablets

**2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**  
Each film coated abacavir sulfate 600mg and lamivudine 300mg tablet contains 600mg of abacavir (as abacavir sulfate) and 300mg of lamivudine USP.  
Each film coated abacavir sulfate 60mg and lamivudine 30mg tablet contains 60mg of abacavir (as abacavir sulfate) and 30mg of lamivudine USP.  
For excipients, see section 6.1.

**3 PHARMACEUTICAL FORM**  
Abacavir sulfate 600mg and lamivudine 300mg tablets are available as orange colored, modified capsule shaped, film-coated tablets debossed with '11' on one side and '77' on other side.  
Abacavir sulfate 60mg and lamivudine 30mg tablets are available as orange colored, modified capsule shaped, film-coated tablets debossed with '11' and '30' on either side of the deep break line on one side and deep break line on the other side.

**4 CLINICAL PARTICULARS**  
**4.1 Therapeutic Indications**  
Abacavir sulfate / lamivudine tablets is a fixed-dose combination of two nucleoside analogues (abacavir and lamivudine). It is indicated in antiretroviral combination therapy for the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection in adults, children below 12 years of age and adolescents from 12 years of age.

The demonstration of the benefits of the combination abacavir/lamivudine as a once daily regimen in antiretroviral therapy, is mainly based on results of a study performed in primary asymptomatic treatment-naïve adult patients (see sections 4.1 and 5.1).

**4.2 Precautions and method of administration**  
Therapy should be prescribed by a physician experienced in the management of HIV infection.

The recommended dose of abacavir sulfate 600mg / lamivudine 300mg tablets in adults and adolescents is one to be taken once daily. The recommended dose of abacavir sulfate 60mg / lamivudine 30mg tablets should not be administered to adults or adolescents who weigh less than 40 kg because it is a fixed-dose tablet that cannot be dose reduced.  
The recommended oral dose of abacavir sulfate 60mg / lamivudine 30mg tablets for adolescents and pediatric patients 3 months to up to 16 years of age is abacavir 8 mg/kg twice daily (up to a maximum of 300 mg twice daily) and lamivudine 4 mg/kg twice daily (up to a maximum of 150 mg twice daily) in combination with other antiretroviral agents. This translates as follows in terms of number of tablets:

Weight (kg)	Dose (mg/kg twice daily)		Total Daily Dose (mg)
	AM Dose (mg)	PM Dose (mg)	
6 < 10	1 tablet (60 mg A/30 mg L)	1 tablet (60 mg A/30 mg L)	120 A/60 L
10 < 12	1.5 tablets (90 mg A/45 mg L)	1.5 tablets (90 mg A/45 mg L)	180 A/90 L
12 < 17	2 tablets (120 mg A/60 mg L)	2 tablets (120 mg A/60 mg L)	240 A/120 L
17 < 20	2.5 tablets (150 mg A/75 mg L)	2.5 tablets (150 mg A/75 mg L)	300 A/150 L
20 < 25	3 tablets (180 mg A/90 mg L)	3 tablets (180 mg A/90 mg L)	360 A/180 L
25 < 30	3.5 tablets (210 mg A/105 mg L)	3.5 tablets (210 mg A/105 mg L)	420 A/210 L
30 < 35	4 tablets (240 mg A/120 mg L)	4 tablets (240 mg A/120 mg L)	480 A/240 L

\*A - abacavir; L - lamivudine  
For children younger than 16 years old and weighing > 35 kg, the recommended dose is the adult maximum daily dose, abacavir 300 mg twice daily and lamivudine 150 mg twice daily.

Abacavir sulfate / lamivudine tablets can be taken with or without food.

**5.2) Pharmacokinetics**  
Abacavir sulfate / lamivudine tablets are not recommended for use in patients with a creatinine clearance < 30 ml/min (see section 5.2).  
Abacavir sulfate / lamivudine tablets are available in patients with moderate hepatic impairment, therefore the use of abacavir sulfate / lamivudine tablets are not recommended in patients with moderate to severe hepatic impairment (see section 4.4 and 5.2).  
Abacavir sulfate / lamivudine tablets are contraindicated in patients with severe hepatic impairment (see section 4.4 and 5.2).  
Abacavir sulfate / lamivudine tablets are contraindicated in patients with severe renal impairment and alteration of hematological parameters.

**6.1) Excipients**  
Abacavir sulfate / lamivudine tablets are contraindicated in patients with known hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients.  
Abacavir sulfate / lamivudine tablets are contraindicated in patients with known hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients.  
Abacavir sulfate / lamivudine tablets are contraindicated in patients with known hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients.  
Abacavir sulfate / lamivudine tablets are contraindicated in patients with known hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients.



<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients should be advised of the importance of taking abacavir sulfate / lamivudine tablets regularly.</li> <li>- Each patient should be reminded to read the Package Leaflet included in the abacavir sulfate / lamivudine tablets package.</li> <li>- They should be reminded of the importance of removing the Alert Card included in the package, and keeping it with them at all times.</li> </ul>	<p><b>Lactic acidosis:</b> Lactic acidosis, usually associated with hepatomegaly and hepatic steatosis, has been reported with the use of nucleoside analogues. Early symptoms (symptomatic hyperlactatemia) include digestive symptoms (nausea, vomiting and abdominal pain), non-specific malaise, loss of appetite, weight loss, respiratory symptoms (rapid and/or deep breathing) or neurological symptoms (including motor weakness). Lactic acidosis has a high mortality and may be associated with pancreatitis, liver failure, or renal failure.</p> <p>Lactic acidosis generally occurs after a few or several months of treatment.</p> <p>Treatment with nucleoside analogues should be discontinued in the setting of symptomatic hyperlactatemia and metabolic/lactic acidosis, progressive hepatomegaly, or rapidly elevating aminotransferase levels.</p> <p>Caution should be exercised when administering nucleoside analogues to any patient (particularly obese women) with hepatomegaly, hepatitis or other known risk factors for liver disease and hepatic steatosis (including certain medicinal products and alcohol). Patients co-infected with hepatitis C and treated with alpha interferon and ribavirin may constitute a special risk.</p> <p>Patients at increased risk should be followed closely.</p>
<p><b>Lipodystrophy:</b> Combination antiretroviral therapy has been associated with the redistribution of body fat (lipodystrophy) in HIV patients. The long-term consequences of these events are currently unknown. Knowledge about the mechanism is incomplete. A connection between visceral lipomatosis and protease inhibitors (PIs) and lipodystrophy and nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) has been hypothesised. A higher risk of lipodystrophy has been associated with individual factors such as older age, and with drug related factors such as longer duration of antiretroviral treatment and associated metabolic disturbances. Clinical examination should include evaluation for physical signs of fat redistribution. Consideration should be given to the measurement of fasting serum lipids and blood glucose. Lipid disorders should be managed as clinically appropriate (see section 4.3).</p> <p><b>Pancreatitis:</b> Pancreatitis has been reported, but causal relationship to lamivudine and abacavir is uncertain.</p> <p><b>Clinical studies:</b> The benefit of the combination of abacavir and lamivudine as a once daily regimen is mainly based on a study performed in combination with efavirenz, in antiretroviral-naïve adults patients (see section 5.1).</p> <p><b>Triple nucleoside therapy:</b> There have been reports of a high rate of virological failure, and of emergence of resistance at an early stage when abacavir and lamivudine were combined with zalcitabine or didanosine as a once daily regimen.</p>	<p><b>Liver disease:</b></p> <p>The safety and efficacy of abacavir sulfate / lamivudine tablets have not been established in patients with significant underlying liver disorders. Abacavir sulfate / lamivudine tablets are contraindicated in patients with severe hepatic impairment (see section 4.3).</p> <p>Patients with pre-existing liver dysfunction, including chronic active hepatitis, have an increased frequency of liver function abnormalities during combination antiretroviral therapy, and should be monitored according to standard practice. If there is evidence of worsening liver disease in such patients, interruption or discontinuation of treatment must be considered.</p> <p><b>Mitochondrial dysfunction:</b> Nucleoside and nucleotide analogues have been demonstrated <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> to cause variable degrees of mitochondrial damage. There have been reports of mitochondrial dysfunction in HIV-negative infants exposed <i>in utero</i> and/or post-natally to nucleoside analogues. The main adverse events reported are haematological disorders (anaemia, neutropenia), metabolic disorders (type II diabetes, hyperlipidaemia). These events are often transitory. Some late-onset neurological disorders have been reported (hypertonia, convulsion, abnormal behaviour). Whether the neurological disorders are transient or permanent is currently unknown. Any child exposed <i>in utero</i> to nucleoside and nucleotide analogues, even HIV-negative children, should have clinical and laboratory follow-up and should be fully investigated for possible mitochondrial dysfunction in case of relevant signs or symptoms. These findings do not affect current national recommendations to use an antiretroviral therapy in pregnant women to prevent vertical transmission of HIV.</p>
<p><b>Innate Reactions Syndrome:</b> In HIV-infected patients with severe immune deficiency at the time of institution of combination antiretroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens may arise and cause serious clinical conditions, or aggravation of symptoms. Typically, such reactions have been observed within the first few weeks or months of initiation of CART. Relevant examples are cytomegalovirus retinitis, generalised and/or focal mycobacterial infections, and <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia. Any inflammatory symptoms should be evaluated and treatment instituted when necessary.</p> <p><b>Other warnings:</b> Although the etiology is considered to be multifactorial (including corticosteroid use, alcohol consumption, severe immunosuppression, higher body mass index), cases of osteonecrosis have been reported particularly in patients with advanced HIV disease and/or long-term exposure to combination antiretroviral therapy (CART). Patients should be advised to seek medical advice if they experience joint aches and pain, joint stiffness or difficulty in movement.</p>	<p><b>Warnings:</b> Abacavir sulfate / lamivudine tablets contains the azo coloring agent sunset yellow, which may cause allergic reactions.</p> <p><b>Opportunistic infections:</b> Patients should be advised that abacavir sulfate / lamivudine tablets or any other antiretroviral therapy does not cure HIV infection and that they may still develop opportunistic infections and other complications of HIV infection. Therefore patients should remain under close clinical observation by physicians experienced in the treatment of these associated HIV diseases.</p> <p><b>Transmission of HIV:</b> Patients should be advised that current antiretroviral therapy, including abacavir sulfate / lamivudine tablets, has not been proven to prevent the risk of the transmission of HIV to others through sexual contact or blood contamination. Appropriate precautions should continue to be taken.</p>
<p><b>3.6 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction:</b></p> <p>Abacavir sulfate / lamivudine tablets contains abacavir and lamivudine, therefore any interactions identified for these individually are relevant to abacavir sulfate / lamivudine tablets. Clinical studies have shown that there are no clinically significant interactions between abacavir and lamivudine. Abacavir and lamivudine are not significantly metabolised by cytochrome P<sub>450</sub> enzymes (such as CYP 3A4, CYP 2C9 or CYP 2D6) nor do they inhibit or induce this enzyme system. Therefore, there is little potential for interactions with antiretroviral protease inhibitors, non-nucleoside and other medicinal products metabolised by major P<sub>450</sub> enzymes. The interactions listed below should not be considered exhaustive but are representative of the classes of medicinal products whose interaction should be exercised.</p>	<p><b>Skin</b></p> <p>Rash (usually maculopapular or urticarial)</p> <p><b>Gastrointestinal tract</b></p> <p>Nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain, mouth ulceration</p> <p><b>Respiratory tract</b></p> <p>Dyspnoea, cough, sore throat, adult respiratory distress syndrome, respiratory failure</p> <p><b>Miscellaneous</b></p> <p>Fever, lethargy, malaise, oedema, lymphadenopathy, hypotension, conjunctivitis, anaphylaxis</p> <p><b>Neurological/Psychiatry</b></p> <p>Headache, paraesthesia</p> <p><b>Haematological</b></p> <p>Lymphopenia</p> <p><b>Liver/pancreas</b></p> <p>Elevated liver function tests, hepatic, hepatic failure</p> <p><b>Microcirculation</b></p> <p>Myalgia, rhabdomyolysis, arthralgia, elevated creatine phosphokinase</p> <p><b>Urology</b></p> <p>Elevated creatinine, renal failure</p>

**Interactions relevant to abacavir**

Potent enzymatic inducers such as rifampicin, phenobarbital and phenytoin may, via their action on UDP-glucuronyltransferases, slightly decrease the plasma concentrations of abacavir.

The metabolism of abacavir is altered by concomitant consumption of ethanol resulting in an increase in AUC of abacavir of about 41%. These findings are not considered clinically significant. Abacavir has no effect on the metabolism of ethanol.

Reinold compounds are eliminated via alcohol dehydrogenase. Interaction with abacavir is possible but has not been studied.

In a pharmacokinetic study, co-administration of 600 mg abacavir twice daily with methadone showed a 35% reduction in abacavir C<sub>max</sub> and a 1 hour delay in T<sub>max</sub>, but the AUC was unchanged. The changes in abacavir pharmacokinetics are not considered clinically relevant. In this study, abacavir increased the mean methadone systemic clearance by 22%. The induction of metabolizing enzymes cannot therefore be excluded. Patients being treated with methadone and abacavir should be monitored for evidence of withdrawal symptoms indicating under dosing, as occasionally methadone re-titration may be required.

**Interactions relevant to lamivudine**

The likelihood of metabolic interactions with lamivudine is low due to limited metabolism and plasma protein binding, and almost complete renal clearance. The possibility of interactions with other medicinal products administered concurrently with abacavir sulfate / lamivudine tablets should be considered, particularly when the main route of elimination is active renal secretion, especially via the cationic transport system e.g. trimethoprim. Other medicinal products (e.g. zalcitabine, didanosine) are eliminated only in part by this mechanism and were shown not to interact with lamivudine. The nucleoside analogues (e.g. zalcitabine and didanosine) are not metabolised by this mechanism and are unlikely to interact with lamivudine.

Administration of trimethoprim/sulfamethoxazole 160 mg/800 mg results in a 40% increase in lamivudine exposure, because of the trimethoprim component. However, unless the patient has renal impairment, no dosage adjustment of lamivudine is necessary (see section 4.2). The pharmacokinetics of trimethoprim or sulfamethoxazole are not affected. When concomitant administration with co-trimoxazole is warranted, patients should be monitored clinically. Co-administration of abacavir sulfate / lamivudine tablets with high doses of co-trimoxazole for the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) and toxoplasmosis should be avoided.

Co-administration of lamivudine with intravenous pancydovir or foscarnet is not recommended until further information is available.

Lamivudine may inhibit the intracellular phosphorylation of zalcitabine when the two medicinal products are used concurrently. Abacavir sulfate / lamivudine tablets are therefore not recommended to be used in combination with zalcitabine.

**4.6 Pregnancy and lactation**

Abacavir sulfate / lamivudine tablets are not recommended during pregnancy. The safety of abacavir and lamivudine in human pregnancy has not been established. Studies with abacavir and lamivudine in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

It is recommended that HIV-infected women do not breast-feed their infants under any circumstances in order to avoid transmission of HIV. Lamivudine is excreted in human milk at similar concentrations to those found in serum. It is expected that abacavir will also be secreted into human milk, although this has not been confirmed. It is therefore recommended that mothers do not breast-feed their babies while receiving treatment with abacavir sulfate / lamivudine tablets.

**4.7 Effects on ability to drive and use machines:**

No studies on the effects on ability to drive and use machines have been performed. The clinical status of the patient and the adverse event profile of abacavir sulfate / lamivudine tablets should be borne in mind when considering the patient's ability to drive or operate machinery.

**4.8 Undesirable effects:**

The adverse reactions reported for abacavir sulfate / lamivudine tablets were consistent with the known safety profiles of abacavir and lamivudine when given as separate medicinal products. For many of these adverse reactions it is unclear whether they are related to the active substance, the wide range of other medicinal products used in the management of HIV infection, or whether they are a result of the underlying disease process.

**Abacavir hypersensitivity (see also section 4.4)**

In clinical studies, approximately 5% of subjects receiving abacavir developed a hypersensitivity reaction. In clinical studies with abacavir 600 mg once daily the reported rate of hypersensitivity remained within the range recorded for abacavir 300 mg twice daily.

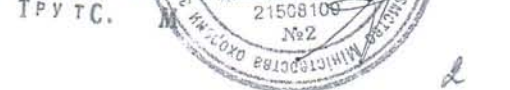
Some of these hypersensitivity reactions were life-threatening and resulted in fatal outcome despite taking precautions. This reaction is characterised by the appearance of symptoms indicating multi-organ/body-system involvement.

Almost all patients developing hypersensitivity reactions will have fever and/or rash (usually maculopapular or urticarial) as part of the syndrome, however reactions have occurred without rash or fever.

The signs and symptoms of this hypersensitivity reaction are listed below. These have been identified either from clinical studies or post marketing surveillance. Those reported in at least 1% of patients with a hypersensitivity reaction are in bold text.

Skin	Rash (usually maculopapular or urticarial)
Gastrointestinal tract	Nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain, mouth ulceration
Respiratory tract	Dyspnoea, cough, sore throat, adult respiratory distress syndrome, respiratory failure
Miscellaneous	Fever, lethargy, malaise, oedema, lymphadenopathy, hypotension, conjunctivitis, anaphylaxis
Neurological/Psychiatry	Headache, paraesthesia
Haematological	Lymphopenia
Liver/pancreas	Elevated liver function tests, hepatic, hepatic failure
Microcirculation	Myalgia, rhabdomyolysis, arthralgia, elevated creatine phosphokinase
Urology	Elevated creatinine, renal failure

Some patients with hypersensitivity reactions were initially thought to have gastroenteritis, respiratory disease (pneumonia, bronchitis,





pharyngitis) or a flu-like illness. This delay in diagnosis of hypersensitivity has resulted in abacavir being continued or re-introduced, leading to more severe hypersensitivity reactions or death. Therefore, the diagnosis of hypersensitivity reaction should be carefully considered for patients presenting with symptoms of these diseases.

Symptoms usually appeared within the first six weeks (median time to onset 11 days) of initiation of treatment with abacavir, although these reactions may occur at any time during therapy. Close medical supervision is necessary during the first two months, with consultations every two weeks.

It is likely that intermittent therapy may increase the risk of developing sensitization and therefore occurrence of clinically significant hypersensitivity reactions. Consequently, patients should be advised of the importance of taking abacavir outside / lamivudine tablets regularly.

Restarting abacavir following a hypersensitivity reaction results in a prompt return of symptoms within hours. This recurrence of the hypersensitivity reaction was usually more severe than on initial presentation, and may include life-threatening hypotension and death. Patients who develop this hypersensitivity reaction must discontinue abacavir tablets / lamivudine tablets and must never be rechallenged with abacavir tablets / lamivudine tablets, or any other medicinal product containing abacavir.

To avoid a delay in diagnosis and minimise the risk of a life-threatening hypersensitivity reaction, abacavir must be permanently discontinued if hypersensitivity cannot be ruled out, even when other diagnoses are possible (respiratory diseases, flu-like illness, past treatment or reactions to other medicinal products).

Hypersensitivity reactions with rapid onset, including life-threatening reactions have occurred after restarting abacavir in patients who had only one of the key symptoms of hypersensitivity (skin rash, fever, gastrointestinal, respiratory or constitutional symptoms such as lethargy and malaise) prior to stopping abacavir. The most common isolated symptom of a hypersensitivity reaction was a skin rash. Moreover, on very rare occasions hypersensitivity reactions have been reported in patients who have restarted therapy and who had no preceding symptoms of a hypersensitivity reaction. In both cases, if a decision is made to restart abacavir this must be done in a setting where medical assistance is readily available.

Each patient must be warned about this hypersensitivity reaction to abacavir.

Many of the adverse reactions listed in the table below occur commonly (nausea, vomiting, diarrhoea, fever, lethargy, rash). In patients with abacavir hypersensitivity. Therefore, patients with any of these symptoms should be carefully evaluated for the presence of this hypersensitivity reaction. If abacavir tablets / lamivudine tablets have been discontinued in patients due to experiencing any one of these symptoms and a decision is made to restart a medicinal product containing abacavir, this must be done in a setting where medical assistance is readily available (see section 4.4).

Very rarely cases of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis have been reported where abacavir hypersensitivity could not be ruled out. In such cases medicinal products containing abacavir should be permanently discontinued.

The adverse reactions considered at least possibly related to abacavir or lamivudine are listed by body system, organ class and absolute frequency. Frequencies are defined as very common (> 1/100, < 1/10), common (> 1/1000, < 1/100), rare (> 1/10,000, < 1/1000), very rare (< 1/10,000).

Body system	Abacavir	Lamivudine
Blood and lymphatic systems disorders		<b>Uncommon:</b> Neutropenia and anaemia (both occasionally severe), thrombocytopenia <b>Very rare:</b> Pure red cell aplasia
Immune system disorders	<b>Common:</b> hypersensitivity	
Metabolism and nutrition disorders	<b>Common:</b> anorexia <b>Common:</b> headache	<b>Common:</b> Headache, insomnia. <b>Very rare:</b> Cases of peripheral neuropathy (or paresthesia) have been reported
Neurological disorders		<b>Common:</b> Cough, nasal symptoms
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	<b>Common:</b> cough, vomiting, diarrhoea or cramps, diarrhoea <b>Rare:</b> pancreatitis has been reported, but a causal relationship to abacavir treatment is uncertain	<b>Common:</b> Nausea, vomiting, abdominal pain or cramps, diarrhoea <b>Rare:</b> Rises in serum amylase. Cases of pancreatitis have been reported
Gastrointestinal disorders		<b>Uncommon:</b> Transient rises in liver enzymes (AST, ALT) <b>Rare:</b> Hepatitis
Hepatology disorders		<b>Common:</b> Rash, alopecia
Skin and subcutaneous tissue disorders	<b>Common:</b> rash (without systemic symptoms) <b>Very rare:</b> erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis	<b>Common:</b> Rash, alopecia
Musculoskeletal and connective tissue disorders		<b>Common:</b> Arthralgia, muscle disorders <b>Rare:</b> Rhabdomyolysis
General disorders and administration site conditions	<b>Common:</b> fever, lethargy, fatigue.	<b>Common:</b> fatigue, malaise, fever.

Cases of lymphadenitis, sometimes fatal, usually associated with severe hepatomegaly and hepatic steatosis, have been reported with the use of combination antiretroviral therapy has been associated with redistribution of body fat (lipodystrophy) in HIV patients including the loss of peripheral and facial subcutaneous fat, increased intra-abdominal and visceral fat, breast hypertrophy and dorsocervical fat accumulation (buffalo hump).

Combination antiretroviral therapy has been associated with metabolic abnormalities such as hypertriglyceridaemia, hypercholesterolaemia, insulin resistance, hyperglycaemia and hyperlactataemia (see section 4.4).

In HIV-infected patients with severe enzyme deficiency at the time of initiation of combination antiretroviral therapy, an inflammatory reaction to asymptomatic residual opportunistic infections may arise (see section 4.4).

Cases of osteonecrosis have been reported, particularly in patients with generally acknowledged risk factors, advanced HIV disease or long-term exposure to combination antiretroviral therapy (CAART). The frequency of this is unknown (see section 4.4).

No specific symptoms or signs have been identified following acute overdose with abacavir or lamivudine, apart from those listed as undesirable effects.

If overdose occurs the patient should be monitored for evidence of toxicity (see section 4.6), and standard supportive treatment applied as necessary. Since lamivudine is dialysable, continuous haemodialysis could be used in the treatment of overdose, although this has not been studied. It is not known whether abacavir can be removed by peritoneal dialysis or haemodialysis.

**5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

**5.1 Pharmacodynamic properties**

The raltegravir group, nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), ATC code: J05AR02

**Mechanism of action:** Abacavir and lamivudine are NRTIs, and are potent selective inhibitors of HIV-1 and HIV-2. Both abacavir and lamivudine are metabolised sequentially by intracellular kinases to the respective 5'-triphosphates (TP) which are the active moieties. Lamivudine-TP and carbonyl-TP (the active triphosphate form of abacavir) are substrates for and competitive inhibitors of HIV reverse transcriptase (RT). However, their main antiviral activity is through incorporation of the monophosphate form into the viral DNA chain, resulting in chain termination. Abacavir and lamivudine triphosphates show significantly less affinity for host cell DNA polymerases.

Lamivudine has been shown to be highly synergistic with zidovudine, inhibiting the replication of HIV in cell culture. Abacavir shows synergy *in vitro* in combination with zidovudine, nevirapine and zalcitabine. It has been shown to be additive in combination with didanosine, stavudine and lamivudine.

**In-vitro resistance:** HIV-1 resistance to lamivudine involves the development of a M184V or, more commonly, M184V amino acid change close to the active site of the viral RT.

Abacavir-resistant isolates of HIV-1 have been selected *in vitro* and are associated with specific genotypic changes in the RT codon region (codons M184V, K65R, L74V and Y115F). Viral resistance to abacavir develops relatively slowly *in vitro*, requiring multiple mutations for a clinically relevant increase in EC<sub>50</sub> over wild-type virus.

**In vivo resistance (Therapy-naïve patients):** The M184V or M184I variants arise in HIV-1 infected patients treated with lamivudine-containing antiretroviral therapy.

Isolates from most patients experiencing virological failure with a regimen containing abacavir in pivotal clinical trials showed either no NRTI-related changes from baseline (45%) or only M184V or M184I selection (45%). The overall selection frequency for M184V or M184I was high (54%), and less common was the selection of L74V (5%), K65R (1%) and Y115F (1%) (see table). The inclusion of zidovudine in the regimen has been found to reduce the frequency of L74V and K65R selection in the presence of abacavir (with zidovudine: 0/40, without zidovudine: 15/192, 8%).

Therapy	Abacavir + Combivir <sup>®</sup>	Abacavir + lamivudine + NRTI	Abacavir + lamivudine + PI (or Plittonet) <sup>®</sup>	Total
Number of Subjects	282	1094	909	2285
Number of Virological Failures	47	0	158	306
Number of On-Therapy Genotypes	40 (100%)	51 (100%)	141 (100%)	232 (100%)
K65R	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
L74V	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (6%)
Y115F	0	2 (4%)	0	2 (1%)
M184I	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
TAMs <sup>1</sup>	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

- Combivir is a fixed dose combination of lamivudine and zidovudine
- Includes three non-virological failures and four unconfirmed virological failures.
- Number of subjects with >1 Thymidine Analogous Mutations (TAMs). TAMs might be selected when thymidine analogs are associated with abacavir. In a meta-analysis of six clinical trials, TAMs were not selected by regimens containing abacavir without zidovudine (0/27), but were selected by regimens containing abacavir and the thymidine analogue zidovudine (22/98, 26%).

**In vivo resistance (Therapy-experienced patients):** The M184V or M184I variants arise in HIV-1 infected patients treated with lamivudine-containing antiretroviral therapy and confer high-level resistance to lamivudine. *In vitro* data tend to suggest that the continuation of lamivudine in anti-retroviral regimens despite the development of M184V might provide residual anti-retroviral activity (likely through impaired viral fitness). The clinical relevance of these findings is not established. Indeed, the available clinical data are very limited and preclude any reliable conclusion in the field. In any case, inhibition of susceptible NRTIs should always be preferred to maintenance of lamivudine therapy. Therefore, maintaining lamivudine therapy despite emergence of M184V mutation should only be considered in cases where no other active NRTI is available.



Clinically significant reduction of susceptibility to abacavir has been demonstrated in clinical isolates of patients with uncontrolled viral replication, who have been pre-treated with and are resistant to other nucleoside inhibitors. In a meta-analysis of five clinical trials where ABC was added to zidovudine therapy, of 166 subjects, 123 (74%) had M184V, 50 (30%) had T215Y/F, 45 (27%) had K70R and 25 (15%) had D67N. K55R was absent and L74V and Y113F were uncommon (5.3%). Logistic regression modelling of the predictive value for genotypes (adjusted for baseline plasma HIV-1 RNA [VRNA], CD4+ cell count, number and duration of prior antiretroviral therapies) showed that the presence of 3 or more NRTI resistance-associated mutations was associated with reduced responses at Week 4 ( $p=0.015$ ) or 4 or more mutations at median Week 24 ( $p<0.012$ ). In addition, the 69 insertion complex on the 0151M mutation, usually found in combination with K55R, V75I, F77L and F116Y, cause a high level of resistance to abacavir.

Baseline Reverse Transcriptase Mutation	Week 4 (n = 166)	
	n	Median Change VRMA (log <sub>10</sub> copies/mL) Percent with <400 copies/mL + RNA
Kone	15	-0.96 40%
M184V alone	75	-0.74 64%
Any one NRTI mutation	82	-0.72 65%
Any two NRTI-associated mutations	22	-0.82 32%
Any three NRTI-associated mutations	19	-0.30 5%
Four or more NRTI-associated mutations	28	-0.07 11%

**Phenotypic resistance and cross-resistance:** Phenotypic resistance to abacavir requires M184V with at least one other abacavir-selected mutation, or M184V with multiple TAMs. Phenotypic cross-resistance to other NRTIs with M184V or M184I mutation alone is limited. Zidovudine, didanosine, stavudine and tenofovir maintain their antiretroviral activities against such HIV-1 variants. The presence of M184V with K55R does give rise to cross-resistance between abacavir, tenofovir, didanosine and lamivudine, and M184V with L74V gives rise to cross-resistance between abacavir, didanosine and lamivudine. The presence of M184V with Y113F gives rise to cross-resistance between abacavir and lamivudine. Appropriate use of abacavir can be guided using currently recommended resistance algorithms.

Cross-resistance between abacavir or lamivudine and antiretrovirals from other classes e.g. PIs or NNRTIs is unlikely.

#### Clinical experience

##### Therapy-naïve patients

The combination of abacavir and lamivudine as a once-daily regimen is supported by a 48-week multi-centre, double-blind, controlled study (CNS02021) of 770 HIV-infected, therapy-naïve adults. These were primarily asymptomatic HIV infected patients (CDC stage A). They were randomised to receive either abacavir (ABC) 600 mg once daily or 300 mg twice daily, in combination with lamivudine 300 mg once daily and efavirenz 600 mg once daily. The results are summarised in the table below.

**Virological Responses Based on Plasma HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Week 48**

##### ITT-Exposed Population

Treatment regimen	ABC once/day (N = 384)	ABC twice/day (N = 395)
Virological response	263/384 (69%)	251/395 (64%)

Similar clinical success (point estimate for treatment difference: -1.7, 95% CI -3.4, 4.9) was observed for both regimens. From these results, it can be concluded with 95% confidence that the true difference is no greater than 8.4% in favour of the twice-daily regimen. This potential difference is sufficiently small to draw an overall conclusion of non-inferiority of abacavir once daily over abacavir twice daily.

There was a low, similar overall incidence of virologic failure (viral load > 50 copies/mL) in both the once and twice daily treatment groups (10% and 8% respectively). In the small sample size for genotypic analysis, there was a trend toward a higher rate of NRTI-associated mutations in the once daily versus the twice-daily abacavir regimens. No firm conclusion could be drawn due to the limited data derived from this study. Long term data with abacavir used as a once-daily regimen (beyond 48 weeks) are currently limited.

##### Therapy-experienced patients

In study CAL30001, 182 treatment-experienced patients with virologic failure were randomised and received treatment with either abacavir, zalcitabine, lamivudine tablets once daily or abacavir 300 mg twice daily plus lamivudine 300 mg once daily, both in combination with tenofovir and a PI or an NNRTI for 48 weeks. Results indicate that the abacavir tablets / lamivudine tablets group was non-inferior to the abacavir twice daily group, based on similar reductions in HIV-1 RNA as measured by average area under the curve minus baseline (AAC<sub>0-48</sub>, -1.85 log<sub>10</sub> copies/mL versus -1.83 log<sub>10</sub> copies/mL respectively, 95% CI -0.13, 0.38). Proportions with HIV-1 RNA < 50 copies/mL (50% versus 47%) and < 400 copies/mL (54% versus 57%) were also similar in each group (ITT population). However, as there were only moderately experienced patients included in this study with an imbalance in baseline viral load between the arms, these results should be interpreted with caution.

In study E5530008, 260 patients with virologic suppression on a first line therapy regimen containing abacavir 300 mg plus lamivudine 150 mg, both given twice daily and a PI or NNRTI, were randomised to continue this regimen or switch to abacavir sulfate / lamivudine tablets plus a PI or NNRTI for 48 weeks. Results indicate that the abacavir sulfate / lamivudine tablets group was associated with a similar virologic outcome (non-inferior) compared to the abacavir plus lamivudine group, based on proportions of subjects with HIV-1 RNA < 50 copies/mL (90% and 85% respectively, 95% CI -2.7, 13.5).

##### 5.2.1.1. Pharmacokinetic properties

The fixed-dose combination tablet of abacavir/lamivudine (FDC) has been shown to be bioequivalent to lamivudine and abacavir administered separately. This was demonstrated in a single dose, 3-way crossover bioequivalence study of FDC (fasted) versus 2 x 300 mg abacavir tablets plus 2 x 150 mg lamivudine tablets (fasted) versus FDC administered with a high fat meal. In the fasted state there was no significant difference in the extent of absorption, as measured by the area under the plasma concentration-time curve (AUC) and maximal peak concentration (C<sub>max</sub>), of either component. There was also no clinically significant food effect observed between administration of FDC in the fasted or fed state. The results indicate that FDC can be administered with or without food. The pharmacokinetic properties of lamivudine and abacavir are described below.

#### ABACAVIR

Abacavir and lamivudine are rapidly and well absorbed from the gastro-intestinal tract following oral administration. The absolute bioavailability of one abacavir and lamivudine in adults is about 83% and 80-85% respectively. The mean time to maximal serum concentrations (T<sub>max</sub>) is about 1.5 hours and 1.1 hour for abacavir and lamivudine, respectively. Following a single dose of 600 mg of abacavir, the mean (CV) C<sub>max</sub> is 4.28 µg/ml (28%) and the mean (CV) AUC<sub>0-∞</sub> is 11.95 µg·h/ml (21%). Following multiple-dose oral administration of lamivudine 300 mg once daily for seven days, the mean (CV) steady-state C<sub>max</sub> is 2.04 µg/ml (26%) and the mean (CV) AUC<sub>0-∞</sub> is 8.57 µg·h/ml (21%).

#### Dose-toxicity

Intravenous studies with abacavir and lamivudine showed that the mean apparent volume of distribution is 0.8 and 1.3 l/kg respectively. Plasma protein binding studies in vitro indicate that abacavir binds only low to moderately (~4%) to human plasma proteins at therapeutic concentrations. Lamivudine exhibits linear pharmacokinetics over the therapeutic dose range and displays limited plasma protein binding (<35%). This indicates a low likelihood for interactions with other medicinal products through plasma protein binding displacement.

Data show that abacavir and lamivudine penetrate the central nervous system (CNS) and reach the cerebrospinal fluid (CSF). Studies with abacavir demonstrate a CSF to plasma AUC ratio of between 30 to 44%. The observed values of the peak concentrations are 9 fold greater than the IC<sub>50</sub> of abacavir of 0.08 µg/ml or 0.25 µM when abacavir is given at 600 mg twice daily. The mean ratio of CSF/plasma lamivudine concentrations 2-4 hours after oral administration was approximately 12%. The true extent of CNS penetration of lamivudine and its relationship with any clinical efficacy is unknown.

#### Metabolism

Abacavir is primarily metabolised by the liver with approximately 2% of the administered dose being excreted, as unchanged compound. The primary pathways of metabolism in man are by alcohol dehydrogenase and by glucuronidation to produce the 5'-carboxylic acid and 5'-glucuronide which account for about 66% of the administered dose. These metabolites are excreted in the urine.

Metabolism of lamivudine is a minor route of elimination. Lamivudine is predominantly cleared by renal excretion of unchanged lamivudine. The likelihood of metabolic drug interactions with lamivudine is low due to the small extent of hepatic metabolism (5-10%).

#### Elimination

The mean half-life of abacavir is about 1.5 hours. Following multiple oral doses of abacavir 300 mg twice a day there is no significant accumulation of abacavir. Elimination of abacavir is via hepatic metabolism with subsequent excretion of metabolites primarily in the urine. The metabolites and unchanged abacavir account for about 83% of the administered abacavir dose in the urine. The remainder is eliminated in the faeces.

The observed lamivudine half-life of elimination is 5 to 7 hours. The mean systemic clearance of lamivudine is approximately 0.32 l/kg/h, predominantly by renal clearance (> 70%) via the organic cationic transport system. Studies in patients with renal impairment show lamivudine elimination unaffected by renal dysfunction. Dose reduction is required for patients with creatinine clearance < 50 ml/min (see section 4.2).

#### Intracellular pharmacokinetics

In a study of 20 HIV-infected patients receiving abacavir 300 mg twice daily, with only one 300 mg dose taken prior to the 24-hour sampling period, the geometric mean terminal carbonyl-TP intracellular half-life at steady-state was 20.6 hours, compared to the geometric mean abacavir plasma half-life in this study of 2.6 hours. In a crossover study in 27 HIV-infected patients, intracellular carbonyl-TP exposures were higher for the abacavir 600 mg once daily regimen (AUC<sub>0-∞</sub> +32%, C<sub>max</sub> +99% and C<sub>min</sub> +18%) compared to the 300 mg twice daily regimen. For patients receiving lamivudine 300 mg once daily the terminal intracellular half-life of lamivudine-TP was prolonged to 16-19 hours, compared to the plasma lamivudine half-life of 5-7 hours. In a crossover study in 60 healthy volunteers, intracellular lamivudine-TP pharmacokinetic parameters were similar (AUC<sub>0-∞</sub> and C<sub>max</sub>) or lower (C<sub>min</sub> -24%) for the lamivudine 300 mg once daily regimen compared to the lamivudine 150 mg twice daily regimen. Overall, these data support the use of lamivudine 300 mg and abacavir 600 mg once daily for the treatment of HIV-infected patients. Additionally, the efficacy and safety of this combination given once daily has been demonstrated in a pivotal clinical study (CNS02021 - See Clinical experience).

#### Special populations

**Heavily impaired:** There are no data available on the use of abacavir sulfate / lamivudine tablets in hepatically impaired patients. Pharmacokinetic data has been obtained for abacavir and lamivudine alone.

Abacavir is metabolised primarily by the liver. The pharmacokinetics of abacavir have been studied in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh score 5-6) receiving a single 600 mg dose. The results showed that there was a mean increase of 1.89 fold [1.52, 2.70] in the abacavir AUC, and 1.58 [1.22, 2.04] fold in the elimination half-life. No recommendation on dosage reduction is possible in patients with mild hepatic impairment due to substantial variability of abacavir exposure.

Data obtained in patients with moderate to severe hepatic impairment show that lamivudine pharmacokinetics are not significantly affected by hepatic dysfunction.

**Renally impaired:** Pharmacokinetic data have been obtained for lamivudine and abacavir alone. Abacavir is primarily metabolised by the liver with approximately 2% of abacavir excreted unchanged in the urine. The pharmacokinetics of abacavir in patients with end-stage renal disease is similar to patients with normal renal function. Studies with lamivudine show that plasma concentrations (AUC) are increased in patients with renal dysfunction due to decreased clearance. Dose reduction is required for patients with creatinine clearance of < 30 ml/min.

**Elderly:** No pharmacokinetic data are available in patients over 65 years of age.

#### 5.3. Preclinical safety data

With the exception of a negative *in vivo* rat micronucleus test, there are no data available on the effects of the combination of abacavir and lamivudine in animals.

#### Mutagenicity and carcinogenicity

Neither abacavir nor lamivudine were mutagenic in bacterial tests, but like many nucleoside analogues, they show activity in the *in vitro* mammalian tests such as the mouse lymphoma assay. This is consistent with the known activity of other nucleoside analogues. The results of an *in vivo* rat micronucleus test with abacavir and lamivudine in combination were negative.

Lamivudine has not shown any genotoxic activity in the *in vivo* studies at doses that gave plasma concentrations up to 30-40 times higher than clinical plasma concentrations. Abacavir has a weak potential to cause chromosomal damage both *in vitro* and *in vivo* at high tested concentrations.

The carcinogenic potential of a combination of abacavir and lamivudine has not been tested. In long-term oral carcinogenicity studies in rats and mice



incidence of malignant and non-malignant tumours. Malignant tumours occurred in the preputial gland of males and the diffloral gland of females of both species, and in rats in the thyroid gland of males and in the liver, urinary bladder, lymph nodes and the subcutis of females.

The majority of these tumours occurred at the highest abacavir dose of 330 mg/kg/day in mice and 600 mg/kg/day in rats. The exception was the preputial gland tumour which occurred at a dose of 110 mg/kg in mice. The systemic exposure at the no effect level in mice and rats was equivalent to 3 and 7 times the human systemic exposure during therapy. While the carcinogenic potential in humans is unknown, these data suggest that a carcinogenic risk to humans is outweighed by the potential clinical benefit.

**Repeat-dose toxicity**

In toxicology studies abacavir was shown to increase liver weights in rats and monkeys. The clinical relevance of this is unknown. There is no evidence from clinical studies that abacavir is hepatotoxic. Additionally, a bioassay of abacavir metabolism or induction of the metabolism of other medicinal products hepatically metabolised has not been observed in man.

Mild myocardial degeneration in the heart of mice and rats was observed following administration of abacavir for two years. The systemic exposures were equivalent to 7 to 24 times the expected systemic exposure in humans. The clinical relevance of this finding has not been determined.

**Reproductive toxicology**

In reproductive toxicity studies in animals, lamivudine and abacavir were shown to cross the placenta. Lamivudine was not teratogenic in animal studies but there were indications of an increase in early embryonic deaths in rabbits at relatively low systemic exposures, comparable to those achieved in humans. A similar effect was not seen in rats even at very high systemic exposure.

Abacavir demonstrated toxicity to the developing embryo and foetus in rats, but not in rabbits. These findings included decreased foetal body weight, foetal oedema, and an increase in skeletal variations/malformations, early intra-uterine deaths and still births. No conclusion can be drawn with regard to the teratogenic potential of abacavir because of this embryo-foetal toxicity.

A fertility study in rats has shown that abacavir and lamivudine had no effect on male or female fertility.

**6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

**6.1 List of excipients**

Each film coated abacavir sulfate 600mg and lamivudine 300mg tablet contains 600mg of abacavir (as abacavir sulfate) and 300mg of Lamivudine USP.

Each film coated abacavir sulfate 60mg and lamivudine 30mg tablet contains 60mg of abacavir (as abacavir sulfate) and 30mg of Lamivudine USP.

The other ingredients are microcrystalline cellulose, croscarmellose, sodium starch glycolate, magnesium stearate, hypromellose, titanium dioxide, poly sorbates 80, macroglol and FD&C yellow (sunset yellow aluminium lake).

**6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

**6.3 Shelf-life**

24 months

**6.4 Special precautions for storage**

Do not store above 30°C.

**6.5 Nature and contents of container**

Blisters containing 10 tablets and HOPE bottles of 30 tablets for the 600/300mg strength and 30 or 60 tablets for 60/30mg strength.

**6.6 Instructions for use and handling**

No special requirements.

**7 MARKETING AUTHORIZATION HOLDER:**

**AUROBINDO**

M/s Aurolindo Pharma Ltd

Plot No.: 2, Main Vihar

Amarsipat, Hyderabad-500 038

Andhra Pradesh

India

DATE OF REVISION OF THE TEXT: December 2008

600 mg/300 mg: NDC 65362-3335-30

60 / 30mg (60's): NDC 65362-334-60

60 / 30mg (30's): NDC 65362-334-30

ДИРЕКТОР  
ІНСТІТУТУ

Міністерство охорони здоров'я України

Фармацевтичний відділ

21568106 0

М.П.

«ВВАКЦИНА»

ДЛЯ ДОКУМЕНТИВ

Україна \* Україна \* Україна