

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
№ \_\_\_\_\_ від 12.06.2017  
Реєстраційне посвідчення  
№ UA/16265/01/01

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

### Склад:

*діюча речовина:* 1 таблетка містить абакавіру у формі сульфату 300 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат, плівкове покриття «Опадрай жовтий» 03B82849 (гіпромелоза, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь, заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172)).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки, вкриті оболонкою, двоопуклі у формі капсули, персикового кольору із написом «M110» з одного боку та гладенькі - з іншого.

### Фармакотерапевтична група.

Таблетки Абакавіру сульфату застосовують, як частину комбінованої антиретровірусної терапії для лікування вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) у дорослих, підлітків та дітей.

Досвід застосування Абакавіру сульфату, базується на результатах досліджень, де препарат приймався двічі на день дорослими, які раніше не проходили лікування комбінованою терапією. Перед початком лікування абакавіром всі пацієнти, інфіковані ВІЛ, незалежно від расової приналежності, повинні пройти скринінг на наявність алелі HLA-B\*5701. Абакавіру сульфат не слід застосовувати у пацієнтів, які є носіями алелі HLA-B\*5701.

Код АТХ J05A F06.

### Фармакологічні властивості.

#### Фармакокінетика.

Абакавір належить до групи нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ) та є потужним інгібітором ВІЛ-1 і ВІЛ-2, включаючи ВІЛ-1 ізоляти зі зниженою чутливістю до зидовудину, ламівудину, залцитабіну, диданозину або невірапіну. У клітині абакавір перетворюється на активний метаболіт карбовір трифосфат, головним механізмом дії якого є гальмування зворотної транскриптази вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), у результаті чого порушується необхідний зв'язок у ланцюжку вірусної ДНК та припиняється її реплікація. В дослідженнях *in vitro* противірусна дія абакавіру не була антагоністичною при сумісному застосуванні з НІЗТ диданозином, емтрицитабіном, ламівудином, ставудином, тенофовіром, залцитабіном, зидовудином, нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази (ННІЗТ) невірапіном або інгібітором протеази (ІП) ампренавіром.

#### Резистентність *in vitro*.

Абакавір-резистентні ізоляти ВІЛ-1 були обрані *in vitro* та їх пов'язують зі специфічними генетичними змінами у ділянці кодонів зворотної транскриптази (ЗТ) (кодони M184V, K65R, L74V та Y115F). Вірусна резистентність до абакавіру розвивається достатньо повільно *in vitro*, потребуючи низки мутацій для клінічно значущого росту EC<sub>50</sub> у порівнянні з диким типом вірусу.

#### Резистентність *in vivo* (терапія пацієнтів, які раніше не отримували лікування).

Демонстрація ефективності Абакавіру сульфату в основному базується на дослідженнях, що були проведені в режимі призначення двічі на добу на попередньо нелікованих пацієнтах, які отримували комбіновану терапію.

(Мозубей О.Б.) 15.06.17 1 64

Ізоляти від більшості пацієнтів з досвідом вірологічної недостатності при режимі з абакавіром в основних клінічних дослідженнях показали відсутність пов'язаних з НІЗТ змін порівняно з фоном (45%) або відбором тільки M184V або M184I (45%). Загальна частота відбору M184V або M184I була високою (54%), менше за звичайну була при відборі L74V (5%), K65R (1%) та Y115F (1%). Включення зидовудину в режим застосування дало змогу встановити зниження частоти L74V та K65R відбору в присутності абакавіру (з зидовудином 0/40, без зидовудину 15/192, 8%).

Таблиця 1

Лікування	Абакавір + Комбівір <sup>1</sup>	Абакавір + ламівудин + НІЗТ	Абакавір + ламівудин + III (або III/ритонавір)	Всього
Кількість суб'єктів	282	1094	909	2285
Кількість вірологічних невдач лікування	43	90	158	291
Кількість генотипів при лікуванні	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%)

Примітки:

1. Включає три невірологічні невдачі лікування та чотири непідтвержені вірологічні невдачі лікування.
2. Кількість суб'єктів з  $\geq 1$  мутацій резистентності до аналогів тимідину (TAMs).

TAMs потрібно відібрати, якщо аналоги тимідину пов'язані з абакавіром. У метааналізі 6 клінічних досліджень TAMs не були відібрані на режимах застосування абакавіру без зидовудину (0/127), але були відібрані на режимах застосування абакавіру та аналога тимідину – зидовудину (22/86, 26%).

Резистентність in vivo (терапія пацієнтів, які раніше отримували лікування).

Клінічно значуще зниження чутливості до абакавіру було продемонстровано у клінічних ізолятих пацієнтів з неконтрольованою реплікацією вірусу, які раніше отримували лікування та були резистентними до інших нуклеозидних інгібіторів. У метааналізі 5 клінічних досліджень, в яких абакавір додавали для підсилення терапії, з 166 осіб 123 (74%) мали M184V/I, 50 (30%) мали T215Y/F, 45 (27%) мали M41L, 30 (18%) мали K70R та 25 (15%) мали D67N. K65R не було, L74V, а також Y115F зустрічались нечасто ( $\leq 3\%$ ). Регресійне моделювання прогностичних змін генотипу (скориговане щодо основного рівня кількості ВІЛ-1 РНК [вРНК] в плазмі крові, кількості клітин CD4+, кількості та тривалості попереднього антиретровірусного лікування) показало, що наявність 3 чи більше мутацій, зв'язаних з резистентністю до НІЗТ, асоціювалися зі зниженою відповіддю на тиждень 4 ( $p=0,015$ ) або 4 чи більше мутації – на середині тижня 24 ( $p\leq 0,012$ ). В доповнення до наведеної інформації 69-й додатковий комплекс мутації Q151M, який зазвичай визначають в комбінації з A62V, V75I, F77L та F116Y, призводить до високого рівня резистентності до абакавіру.

Таблиця 2

Базовий рівень мутації зворотної транскриптази	Тиждень 4 (n = 166)		
	n	Медіана змін вРНК (log10 копій/мл)	Відсоток <400 копій/мл вРНК

(Коробець М.Б.) 16.05.17 Шкоф 2

Мутацій немає	15	-0,96	40%
M184V єдина	75	-0,74	64%
Одна із НІЗТ мутацій	82	-0,72	65%
Будь-яка з двох пов'язаних з НІЗТ мутацій	22	-0,82	32%
Будь-яка з трьох пов'язаних з НІЗТ мутацій	19	-0,30	5%
Будь-яка з чотирьох пов'язаних з НІЗТ мутацій	28	-0,07	11%

Фенотипічна резистентність та перехресна резистентність.

Фенотипічна резистентність до абакавіру потребує M184V з принаймні однією іншою відібраною за абакавіром мутацією або M184V з множинними TAMs. Фенотипічна перехресна резистентність до інших НІЗТ з одиничною мутацією M184V або M184I є обмеженою. Зидовудин, диданозин, ставудин та тенофовір зерігають свою антиретровірусну активність щодо таких ВІЛ-1 варіантів. Наявність M184V із K65R призводить до зростання перехресної резистентності між абакавіром, тенофовіром, диданозином та ламівудином, а також M184V разом з L74V призводить до перехресної резистентності між абакавіром, диданозином та ламівудином. Наявність M184V із Y115F спричиняє зростання перехресної резистентності між абакавіром та ламівудином. Відповідне застосування абакавіру можливе з урахуванням наявної резистентності.

Перехресна резистентність між абакавіром та антиретровірусами інших класів (наприклад, ПІ та ННІЗТ) маловірогідна.

Клінічна ефективність і безпека: Досвід застосування абакавіру головним чином заснований на результатах досліджень, проведених у хворих, які раніше не застосовували антиретровірусну терапію, з використанням режиму прийому абакавіру сульфату 300 мг два рази на день в комбінації з зидовудином і ламівудином.

Прийом двічі на день (300 мг) дорослими пацієнтами, що раніше не проходили лікування:

Серед дорослих, які отримували абакавіру сульфат в комбінації з ламівудином та зидовудином, частина пацієнтів, у яких спостерігалось невиявлене вірусне навантаження (<400 копій/мл), складала приблизно 70% (аналіз всіх пацієнтів з призначеним лікуванням (ІТТ) на 48-му тижні) з відповідним зростанням клітин CD4.

В одному рандомізованому, подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні у дорослих проводилося порівняння комбінованого прийому абакавіру сульфату, ламівудину та зидовудину з комбінованим прийомом індінавіру, ламівудину та зидовудину. Через високий рівень передчасного призупинення прийому (42% пацієнтів припинили рандомізоване лікування до 48-го тижня), неможливо надати остаточний висновок стосовно еквівалентності схем лікування на 48-му тижні. Хоча схожа терапевтична дія спостерігалася у схем з абакавіром та індінавіром серед частини пацієнтів з невиявленим вірусним навантаженням (< 400 копій/мл; аналіз ІТТ, 47% у порівнянні з 49%; аналіз пацієнтів, які отримували лікування (as treated analysis, АТ), 86% у порівнянні з 94% для комбінованого прийому з абакавіром та індінавіром відповідно), результати свідчили про перевагу схеми з індінавіром, особливо у підмножині пацієнтів з високим вірусним навантаженням > 100 000 копій/мл на вихідному рівні; ІТТ, 46% у порівнянні з 55%; АТ, 84% у порівнянні з 93% для абакавіру та індінавіру відповідно).

В багатоцентровому, подвійному сліпому, контрольованому дослідженні (CNA30024) пройшли рандомізацію 654 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що раніше не приймали антиретровірусні лікарські засоби, вони отримували абакавір по 300 мг, двічі на день, або зидовудин по 300 мг, двічі на день, обидва в комбінації із ламівудином по 150 мг, двічі на день, та ефавіренцом, 600 мг, один раз на день. Тривалість подвійного сліпого дослідження складала щонайменше 48 тижнів. В сукупності ІТТ у 70% пацієнтів в групі, що приймала абакавір, у порівнянні із 69% пацієнтів в групі, що приймала зидовудин, вірусологічна відповідь РНК ВІЛ-1 в плазмі була ( $\leq 50$  копій/мл) до 48-го тижня (точкова оцінка при різних схемах лікування: 0,8, 95% СІ — 6,3, 7,9). Під час аналізу АТ різниця між двома групами лікування була більш помітною (88% пацієнтів в групі абакавіру у порівнянні з 95% пацієнтів в групі зидовудину (точкова оцінка при різних схемах лікування: -6,8, 95% СІ -11,8; -1,7). Обидві схеми лікування продемонстрували майже однакову ефективність від лікування в обох групах.

(Файл 15 05 12) 2013 66

Дослідження АСТG5095 проводилося як рандомізоване (1:1:1) подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, в якому приймало участь 1147 ВІЛ-інфікованих дорослих, що раніше не отримували антиретровірусні лікарські засоби, в цьому дослідженні порівнювали 3 схеми лікування: зидовудин (ZDV), ламівудин (ЗТС), абакавір (ABC), ефавіренц (EFV) у порівнянні з ZDV/ЗТС/EFV у порівнянні з ZDV/ЗТС/ABC. Після проведення в середньому 32 тижнів спостереження, трикомпонентна терапія трьома нуклеотидами з ZDV/ЗТС/ABC мала гірший вірусологічний відгук у порівнянні з двома іншими групами незалежно від початкового вірусного навантаження (< або > 100 000 копій/мл); 26% учасників в групі з ZDV/ЗТС/ABC, 16% в групі ZDV/ЗТС/EFV та 13% в групі з 4 препаратами, у яких був відсутній вірусологічний відгук (РНК ВІЛ >200 копій/мл). На 48-му тижні частина учасників дослідження з РНК ВІЛ <50 копій/мл складала 63%, 80% та 86% для груп ZDV/ЗТС/EFV, ZDV/ЗТС/ABC і ZDV/ЗТС/ABC/EFV відповідно. На цьому етапі моніторингова рада дослідження припинила групу ZDV/ЗТС/ABC з причини наявності більшої частки пацієнтів з невдалою вірусологічною відповіддю. Інші групи продовжили лікування. Після спостереження в середньому протягом 144 тижнів 25% учасників групи ZDV/ЗТС/ABC/EFV та 26% учасників групи ZDV/ЗТС/EFV були класифіковані як учасники з невдалою вірусологічною відповіддю. Значуща різниця між часом першої невдалої вірусологічної відповіді ( $p=0,73$  по логарифмічно ранговому критерію) у двох груп була відсутня. В цьому дослідженні внесення ABC в комбінацію ZDV/ЗТС/EFV значно не покращувала ефективність.

		ZDV/ЗТС/ABC	ZDV/ЗТС/EFV	ZDV/ЗТС/ABC/EFV
Відсутність вірусологічної відповіді (РНК ВІЛ >200 копій/мл)	32 тижні	26%	16%	13%
	144 тижні	-	26%	25%
Вірусологічна відповідь (на 48-му тижні РНК ВІЛ <50 копій/мл)		63%	80%	86%

Дорослі, які приймали антиретровірусні лікарські засоби: У дорослих пацієнтів, які проходили помірну антиретровірусну терапію лікарські засоби, додавання абакавіру до схеми комбінованої антиретровірусної терапії відзначали помірну перевагу стосовно зменшення вірусного навантаження (на 16-му тижні в середньому зміна складала  $0,44 \log_{10}$  копій/мл).

У дорослих пацієнтів, які раніше проходили інтенсивну терапію нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ), абакавір мав дуже низький ефект. Ступінь користі як частини нової комбінованої схеми залежить від типу та тривалості попередньої терапії, яка могла бути підібрана для варіантів ВІЛ-1 з перехресною резистентністю до абакавіру.

Прийом один раз на день (600 мг), дорослими пацієнтами, що раніше не проходили лікування:

Схема прийому абакавіру один раз в день використовувалася під час багатоцентрового, подвійного сліпого, контрольованого дослідження тривалістю 48 тижнів (СНА30021) з 770 ВІЛ-інфікованими пацієнтами, які раніше не проходили лікування. Це були ВІЛ-інфіковані пацієнти без первинних симптомів (стадія А по класифікації CDC). Пацієнти пройшли рандомізацію, щоб отримувати абакавір в дозі 600 мг один раз на день або 300 мг двічі на день у комбінації з ефавіренцом та ламівудіном, що приймалися один раз на день. Схожий клінічний успіх (точкова оцінка при різних схемах лікування: -1,7, 95% СІ -8,4, 4,9) спостерігалася в обох схемах лікування. На основі цих результатів можна зробити висновок з 95% впевненості, що справжня різниця не перевищує 8,4% на користь схеми прийому препарату двічі на день. Така потенційна різниця достатньо мала для того, щоб зробити загальний висновок стосовно не меншої ефективності прийому абакавіру один раз на день у порівнянні з прийомом абакавіру двічі на день.

Спостерігалася схожа низька кількість випадків відсутності вірусологічної відповіді (вірусне навантаження >50 копій/мл) як в групі прийому один раз на день, так і два (10% та 8% відповідно). У сукупності, після проведення генотипичного аналізу спостерігалася тенденція до більшої частки мутацій, пов'язаних із НІЗТ, в групі схеми прийому абакавіру один раз на день, порівняно із групою зі схемою прийому абакавіру двічі на день. Через обмеженість даних,

15.05.14 (Морозов Д.В.) 22.05.14

отриманих в цьому дослідженні, неможливо зробити ніяких точних висновків. Довгострокові дані щодо використання абакавіру один раз на день (більше 48 тижнів) на даний момент обмежені.

Дорослі, які отримували антиретровіресні лікарські засоби раніше: У дослідженні CAL30001 182 пацієнта, які вже проходили терапію та у яких спостерігалася відсутність вірусологічної відповіді, пройшли рандомізацію та були розподілені для отримання лікування комбінацією абакавір/ламівудін (FDC) один раз на день у вигляді фіксованої комбінації або абакавір 300 мг двічі на день та ламівудін 300 мг один раз на день. Обидві схеми лікування використовувалися протягом 48 тижнів в комбінації з тенофовіром та інгібітором протеази (ІП) або нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази (ННІЗТ). Результати свідчать про не меншу ефективність групи FDC у порівнянні з прийомом абакавіру двічі на день, зважаючи на те, що зменшення РНК ВІЛ-1, вимірюваної за допомогою середньої площі під кривою мінус вихідний рівень (AAUC<sub>MB</sub>, -1,65 log<sub>10</sub> копій/мл у порівнянні -1,83 log<sub>10</sub> копій/мл відповідно, 95% СІ -0,13, 0,38). Частки з РНК ВІЛ-1 <50 копій/мл (50% у порівнянні із 47%) та <400 копій/мл (54% у порівнянні із 57%) були також схожими в кожній групі (сукупність ІТТ). Однак, оскільки в цьому дослідженні приймали участь пацієнти, що вже проходили терапію помірної інтенсивності, з диспропорцією між вірусним навантаженням в групах, ці результати варто трактувати обережно.

В дослідженні ESS30008 260 пацієнтів з вірусологічним навантаженням в якості схеми лікування першої лінії з абакавіром 300 мг та ламівудіном 150 мг (обидва двічі на день) та ІП або ННІЗТ, пройшли рандомізацію для продовження отримання такої схеми лікування або переходу на схему абакавір/ламівудін FDC плюс ІП або ННІЗ протягом 48 тижнів. Результати вказують на те, що група FDC має схожий вірусологічний результат (не гірший) у порівнянні з групою, що приймала абакавір плюс ламівудін, спираючись на частки пацієнтів с РНК ВІЛ-1 <50 копій/мл (90% та 85% відповідно, 95% СІ -2,7, 13,5).

#### Додаткова інформація:

Безпечність та ефективність Абакавіру сульфату, таблетки в багатьох різних комбінованих схемах лікування з використанням різноманітних препаратів досі не була повністю оцінена (особливо в комбінації з ННІЗТ).

Абакавір проникає в спинномозкову рідину (СМР) та знижує рівні РНКА ВІЛ-1 в СМР. Однак жодного впливу не спостерігалось з боку нейропсихологічних характеристик при спостереженні пацієнтів з СНІД-асоційованим слабоумством.

#### Діти:

Порівняння схем прийому абакавіру та ламівудину один раз або двічі на день проводилося у рандомізованому багатоцентровому контрольованому дослідженні ВІЛ-інфікованих пацієнтів дитячого віку. 1206 пацієнтів віком від 3 місяців до 17 років були зареєстровані в дослідженні ARROW (COL105677) та отримували терапію відповідно до своєї ваги згідно рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я (Антиретровірусна терапія ВІЛ-інфекції у немовлят та дітей, 2006). Через 36 тижнів після лікування абакавіром та ламівудіном двічі на день 669 дітей, які відповідали критеріям відбору, було рандомізовано в групи з прийомом препаратів двічі на день або переведено до групи прийому абакавіру та ламівудину один раз на день, щонайменше протягом 96 тижнів. Слід зауважити, що в цьому дослідженні відсутні клінічні дані стосовно дітей у віці менше одного року. Результати наведені далі у таблиці:

Вірусологічна відповідь РНК ВІЛ-1 у плазмі становить менше 80 копій/мл на 48-му та 96-му тижні при прийомі рандомізованої схеми абакавір + ламівудин один раз на день у порівнянні з прийомом двічі на день в дослідженні ARROW (Аналіз спостережень)

	Двічі на день N (%)	Один раз на день N (%)
Тиждень 0 (після $\geq 36$ тижнів лікування)		
РНК ВІЛ-1 в плазмі <80 копій/мл	250/331 (76)	237/335 (71)
Різниця ризиків (один раз на день—двічі на день)	-4,8% (95% СІ від -11,5% до +1,9%), p=0,16	
Тиждень 48		

(Міністерство охв. б.) 15.05.17 *МММ* 5

РНК ВІЛ-1 в плазмі <80 копій/мл	242/331 (73)	236/330 (72)
Різниця ризиків (один раз на день—двічі на день)	-1,6% (95% СІ від -8,4% до +5,2%), p=0,65	
Тиждень 96		
РНК ВІЛ-1 в плазмі <80 копій/мл	234/326 (72)	230/331 (69)
Різниця ризиків (один раз на день—двічі на день)	-2,3% (95% СІ від -9,3% до +4,7%), p=0,52	

Група з прийомом абакавір + ламівудин один раз на день продемонструвала не гірші результати, у порівнянні з групою з прийомом препаратів двічі на день відповідно до заданої межі не меншої ефективності «-12%», для первинної кінцевої точки <80 копій/мл на 48-му тижні, а також на 96-му тижні (вторинна кінцева точка) та для всіх інших досліджуваних порогів (<200 копій/мл, <400 копій/мл, <1000 копій/мл), які знаходилися в рамках межі не меншої ефективності. Аналіз підгруп на предмет неоднорідності при прийомі препаратів один раз на день, у порівнянні з прийомом двічі на день, на момент рандомізації, продемонстрував відсутність впливу статі, віку або вірусного навантаження. Висновки: достатня ефективність незалежно від методів аналізу.

В окремому дослідженні порівнювали лікування в комбінації з НІЗТ (з або без нелфінавіром) у дітей. У більшості випадків, після прийому абакавіру та ламівудину (71%) або абакавіру та зидовудину (60%) на 48-му тижні спостерігалася РНК ВІЛ-1 <400 копій/мл, у порівнянні з групою, яка приймала ламівудин та зидовудин (47%) [p=0,09, аналіз ІТТ]. Таким чином, у більшості дітей, що приймали абакавір в комбінації з іншими препаратами, на 48-му тижні РНК ВІЛ-1 складала <50 копій/мл (53%, 42% та 28% відповідно, p=0,07).

Під час фармакокінетичного дослідження (PENTA 15) четверо учасників дослідження з вірусологічним навантаженням, віком менше 12 місяців, були переведені зі схеми прийому абакавір, пероральний розчин та ламівудин двічі на день, на схему прийому один раз на день. У трьох учасників спостерігалася невиявлене вірусне навантаження, а у одного на 48-му тижні РНК ВІЛ складала 900 копій/мл. У цих учасників не було проблем пов'язаних з безпекою прийому.

#### Фармакокінетика.

**Абсорбція.** Абакавір швидко та добре всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, і його абсолютна біодоступність при пероральному прийомі у дорослих становить 83 %. Максимум концентрації у сироватці крові досягається через 1,5 години після прийому таблеток і через годину – після прийому розчину орального. Площа під кривою «концентрація-час» для таблеток та розчину орального є однаковою. При прийомі таблеток абакавіру у дозі 600 мг на добу максимум концентрації становить приблизно 3 мкг/мл і площа під кривою «концентрація-час» (AUC) з 12-годинним інтервалом прийому – 6 мкг/год/мл. Максимальна концентрація після прийому розчину орального є трохи вищою, ніж після прийому таблеток. Застосування абакавіру під час їди сповільнює час появи піку його концентрації в сироватці, але не впливає на загальну концентрацію його в плазмі крові. Тому Абакавіру сульфат можна приймати незалежно від прийому їжі.

**Розподіл.** Абакавір вільно проникає у різні тканини організму. За даними клінічних досліджень, у хворих, інфікованих ВІЛ, абакавір добре проникає у цереброспінальну рідину. Середнє співвідношення рівнів абакавіру у цереброспінальній рідині та сироватці крові становить приблизно 30-44 %. При застосуванні у терапевтичних дозах рівень зв'язування з білками – приблизно 49 %.

**Метаболізм.** Абакавір піддається первинній метаболізації у печінці, менш ніж 2 % прийнятої дози виводиться у незміненому стані нирками. Головними метаболітами є 5'-карбонова кислота та 5'-глюкуронід, перетворення яких відбувається за допомогою алкогольдегідрогенази або шляхом глюкуронізації.

**Виведення.** Середній час напіввиведення абакавіру становить 1,5 години. Суттєвої кумуляції після багаторазового прийому абакавіру у дозі 300 мг 2 рази на добу не відбувається. Метаболіти та абакавір у незміненому стані у кількості приблизно 83 % прийнятої дози виводяться нирками, решта – з фекаліями.

(Морозов М.В.) *Alina*  
15.05.17 663

### Внутрішньоклітинна фармакокінетика

У дослідженні за участі 20 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які приймали абакавір 300 мг двічі на день, при цьому тільки одна доза 300 мг була отримана за 24 години до початку збору зразків, середнє значення кінцевого внутрішньоклітинного періоду напіввиведення карбовіру-ТР при стані рівноваги становило 20,6 годин у порівнянні з середнім періодом напіввиведення абакавіру яке становило 2,6 години, із плазми крові. В перехресному дослідженні за участі 27 ВІЛ-інфікованих пацієнтів внутрішньоклітинний вплив карбовіру-ТР був вище, при схемі прийому абакавіру 600 мг один раз на день ( $AUC_{24,ss} + 32\%$ ,  $C_{max24,ss} + 99\%$  та  $C_{trough} + 18\%$ ) у порівнянні зі схемою прийому дози 300 мг двічі на день. В цілому отримані дані, свідчать що використання абакавіру 600 мг один раз на день для лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів є прийнятнішим. Крім того ефективність та безпечність при прийомі абакавіру один раз на день була додатково продемонстрована під час центрального клінічного дослідження (CNA30021 — Клінічний досвід).

*Пацієнти з порушеннями функції печінки:* Абакавір в основному метаболізується в печінці. Фармакокінетика абакавіру вивчалася у пацієнтів із незначним порушенням печінкової функції (5-6 балів по шкалі Чайлд-П'ю), які приймають однократну дозу 600 мг. Результати продемонстрували середнє підвищення в 1,89 раз [1,32; 2,70]  $AUC$  абакавіру та в 1,58 разів [1,22; 2,04] періоду напіввиведення. Пацієнтам із легким порушенням функції печінки не рекомендоване зниження дози препарату через значну мінливість впливу абакавіру.

*Фармакокінетика у пацієнтів з нирковою недостатністю.* Абакавір первинно метаболізується печінкою, приблизно 2% незміненого абакавіру виводиться нирками. Фармакокінетика абакавіру у пацієнтів з кінцевою стадією ниркової недостатності така сама, як у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Тому не потрібно знижувати дозу абакавіру пацієнтам з нирковою недостатністю. На основі обмеженого досвіду Абакавіру сульфат не слід застосовувати для лікування пацієнтів з кінцевою стадією захворювань нирок.

*Діти:* Відповідно до клінічних досліджень, які проводилися за участі дітей, абакавір швидко та добре всмоктується під час прийому перорального розчину. Концентрація абакавіру в плазмі була однаковою під час прийому обох лікарських форм в однаковій дозі. У дітей, які приймають пероральний розчин абакавіру згідно рекомендованої схеми, спостерігається схожа концентрація абакавіру в плазмі, що й у дорослих. У дітей, які приймають таблетки абакавіру згідно рекомендованої схеми, спостерігається вища концентрація абакавіру в плазмі, ніж у дітей, які отримують пероральний розчин, тому що форма таблетки містить більшу дозу мг/кг.

Даних стосовно безпеки прийому недостатньо для того, щоб рекомендувати використання таблеток Абакавіру сульфату у немовлят, віком менше трьох місяців. Доступні обмежені дані вказують на те, що доза в розмірі 2 мг/кг для немовлят віком менше 30 днів, має схожу або вищу  $AUC$  у порівнянні з дозою 8 мг/кг, яка приймалася старшими дітьми.

Фармакокінетичні дані які були отримані після трьох фармакокінетичних досліджень (PENTA 13, PENTA 15 та ФК піддослідження ARROW), за участі дітей у віці до 12 років. Дані наведені в таблиці далі:

Резюме статичної  $AUC$  абакавіру в плазмі (0-24) (мкг.год/мл) та статистичні порівняння для перорального прийому один раз та двічі на день в різних дослідженнях

Дослідження	Вікова група	Середня доза прийому абакавіру по 16 мг/кг, один раз на день (95% CI)	Середня доза прийому абакавіру по 8 мг/кг, один раз на день (95% CI)	Порівняння середньгеометричного значення, розрахованого по методу найменших квадратів, при прийомі один раз на день або двічі на день (90% CI)
ФК піддослідження ARROW Частина 1	3-12 років (N=36)	15.3 (13,3-17,5)	15.6 (13,7-17,8)	0.98 (0,89, 1,08)
PENTA 13	2-12 років (N=14)	13.4 (11,8-15,2)	9.91 (8,3-11,9)	1.35 (1,19-1,54)

(Чолубей М.Б.) 15.05.14

PENTA 15	3-36 місяців (N=18)	11.6 (9,89-13,5)	10.9 (8,9-13,2)	1.07 (0,92-1,23)
----------	------------------------	---------------------	--------------------	---------------------

В дослідженні PENTA 15 середнє AUC(0-24) (95% CI) абакавіру в плазмі для чотирьох учасників віком до 12 місяців, які перейшли з прийому препарату двічі на день на прийом один раз на день складало: 15,9 (8,86, 28,5) мкг.год/мл при прийомі один раз на день, та 12,7 (6,52, 24,6) мкг.год/мл при прийомі двічі на день.

Доклінічні дані з безпеки.

Абакавір не проявляв мутагенний вплив при дослідженні за допомогою бактеріальних тестів, але проявляв мутагенну активність *in-vitro* під час дослідження хромосомної аберації лімфоцитів людини, та на лімфому мишей при мікронуклеусному тесті *in-vivo*. Цей вплив відповідає даним щодо активності стосовно інших нуклеозидних аналогів. Такі результати вказують на те, що абакавір при високих тестових концентраціях має слабкий потенціал для пошкодження хромосом як *in-vitro*, так і *in-vivo*.

Дослідження канцерогенності при пероральному прийомі абакавіру у мишей та пацюків продемонстрували зростання кількості злоякісних та незлоякісних пухлин. Злоякісні пухлини виникали в залозах крайньої плоті у самців та кліторальній залозі самок обох видів, а також у пацюків в щитоподібній залозі самців і у печінці, сечовому міхурі, лімфатичних вузлах та підшкірному шарі самок.

Більшість цих пухлин виникала при прийомі найвищих доз абакавіру 330 мг/кг/день у мишей та 600 мг/кг/день у пацюків. Виняток становили пухлини залози крайньої плоті, яка виникла при дозі 110 мг/кг у мишей. Загальний вплив препарату на рівні відсутності впливу, у мишей та пацюків був еквівалентний 3 та 7 разам загального впливу під час терапії у людей. В той час, як канцерогенний вплив на людей невідомий, ці дані свідчать, що ризик канцерогенезу у людей переважає потенційну клінічну користь.

Під час доклінічних досліджень токсичного впливу під час лікування абакавіром призвело до збільшення маси печінки у пацюків та мавп. Клінічна значущість цього факту невідома. Ці клінічні дослідження не надали доказів гепатотоксичності абакавіру. Крім того, аутоіндукція метаболізму абакавіру або індукція метаболізму інших лікарських препаратів, які метаболізуються печінкою, у людей не спостерігалась.

Незначне переродження міокарду серця у мишей та пацюків спостерігалось після прийому абакавіру протягом двох років. Загальний вплив був еквівалентний 7 та 24 разам прогнозованого загального впливу у людей. Клінічну значущість цього виявлення не встановлено.

Під час досліджень репродуктивної токсичності у пацюків (але не у кроликів), спостерігалась токсичний вплив на ембріон та плід. До таких виявлень відносилися – знижена вага плоду, набряк плоду та збільшення кількості скелетних змін/мальформацій, передчасна внутрішньоматкова смерть та мертвонародження. Через такий токсичний вплив на ембріон та плід неможливо зробити жодних висновків щодо тератогенного потенціалу абакавіру.

Дослідження фертильності пацюків показало, що абакавір не впливає на фертильність самців та самок.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Абакавіру сульфат призначають у складі комбінованої антиретровірусної терапії для лікування ВІЛ-інфекції у дітей та дорослих.

#### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до абакавіру або до будь-якого іншого компонента препарату. Помірний або тяжкий ступінь печінкової недостатності.

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Згідно з експериментальними даними *in vitro* та загальновідомими механізмами метаболізму абакавіру, потенціал щодо опосередкованих P450 взаємодій з іншими лікарськими засобами у абакавіру низький. P450 не грає основної ролі в метаболізмі абакавіру, в свою чергу абакавір не пригнічує метаболізм, опосередкований ферментом CYP3A4 системи цитохрому P450. Було доведено, що *in vitro* абакавір у клінічно значущих концентраціях також не пригнічує ферменти

(Хочієв М.В.) 15.05.12 8.11



CYP3A4, CYP2C9 або CYP2D6. Під час клінічних досліджень індукції печінкового метаболізму не спостерігалось, тому потенційна можливість взаємодії з іншими інгібіторами антиретровірусних протеаз та іншими препаратами, в метаболізмі яких беруть участь більшість ферментів P450, є малою. За даними клінічних досліджень було доведено, що клінічно значущої взаємодії між абакавіром, зидовудином і ламівудином не існує.

Потенційні індуктори ферментів, такі як рифампіцин, фенобарбітал та фенітоїн, можуть через їх дію на уридиндифосфат-глюкуронілтрансферазу слабо знизити концентрацію абакавіру в плазмі крові.

**Етанол.** Метаболізм абакавіру змінюється під впливом етанолу – збільшується площа під кривою «концентрація-час» приблизно на 41 %. Ці показники не вважають клінічно значущими. Абакавір не впливає на метаболізм етанолу.

**Метадон.** За даними фармакокінетичного дослідження, одночасне застосування 600 мг абакавіру 2 рази на добу та метадону на 35 % зменшувало максимальну концентрацію абакавіру та на годину затримувало час її досягнення, але площа під кривою «концентрація-час» залишалась незмінною. Зміни фармакокінетики абакавіру не є клінічно значущими. За даними цього дослідження абакавір збільшував середній системний кліренс метадону на 22 %. У зв'язку з цим не можна виключити індукцію ферментів, що метаболізують лікарські засоби. Пацієнти, які знаходяться на лікуванні метадоном, повинні бути під пильним спостереженням щодо симптомів відміни, які проявляються при дозуванні. В цьому випадку може бути потрібна повторна корекція дози метадону.

**Ретиноїди.** Компоненти ретиноїду елімінуються за допомогою алкогольдегідрогенази. Взаємодія з абакавіром можлива, але вона не вивчалась.

**Рибавірин.** Оскільки абакавір та рибавірин мають однакові шляхи фосфорилування вважається, що між цими препаратами можлива внутрішньоклітинна взаємодія, яка може спричинити зменшення внутрішньоклітинних фосфорильованих метаболітів рибавіріну і як потенційний наслідок, зменшення шансів отримати стійку вірусологічну відповідь у хворих, інфікованих вірусом гепатиту С, при їх лікуванні пегільованим інтерфероном з рибавірином. В медичній літературі існують суперечливі клінічні дані щодо поєднаного застосування абакавіру та рибавіріну. Деякі з них дають змогу припустити, що пацієнти, ко-інфіковані ВІЛ та вірусом гепатиту С, які отримують антиретровірусну терапію, що містить абакавір, мають ризик отримати знижену відповідь на лікування пегільованим інтерфероном/рибавірином. При сумісному застосуванні цих двох препаратів слід дотримуватись обережності.

### **Особливості застосування.**

**Гіперчутливість** (також див. розділ «Побічні реакції»)

Абакавір пов'язаний з ризиком реакцій гіперчутливості (РГЧ) (див. розділ «Побічні реакції»), які характеризуються пропасницею та/або висипанням з іншими симптомами, що свідчать про поліорганні ураження. РГЧ спостерігали при застосуванні абакавіру, деякі з них можуть бути загрозливими для життя, у рідкісних випадках при невідповідному лікуванні – летальними.

Ризик виникнення РГЧ на абакавір вищий у пацієнтів з позитивним статусом щодо HLA B\*5701 алелі. Але є повідомлення (з меншою частотою) про РГЧ на абакавір у пацієнтів, які не є носіями цієї алелі.

Тому потрібно дотримуватись таких рекомендацій:

- Потрібно задокументувати HLA B\*5701 статус перед початком лікування абакавіром кожному хворому на ВІЛ незалежно від його расової приналежності.

- Ніколи не слід призначити лікування Абакавіру сульфатом пацієнтам з позитивним HLA B\*5701 статусом; а також пацієнтам з негативним HLA B\*5701 статусом, у яких була підозра на РГЧ на абакавір при застосуванні інших лікарських засобів, що містять абакавір.

- **Застосування Абакавіру сульфату слід негайно припинити, навіть за відсутності у пацієнтів HLA B\*5701 алелі, при підозрі на реакції гіперчутливості.** Затримка припинення лікування після початку розвитку гіперчутливості може призвести до станів, що загрожують життю.

- Після припинення лікування Абакавіру сульфатом через підозру на реакцію гіперчутливості, лікування Абакавіру сульфатом або будь-яким іншим лікарським засобом, що містить абакавір, ніколи не можна поновлювати.

(Коррєкція ДЛ.6)  
15.05.12<sup>9</sup>  
76

- Незалежно від наявності у пацієнтів HLA B\*5701 алелі, якщо лікування лікарським засобом, що містить абакавір, було припинено за будь-яких причин та виникає необхідність у його поновленні, слід ретельно вивчити причини, що спонукали до припинення цього лікування, та впевнитись у тому, що це не було пов'язано з реакцією гіперчутливості. Якщо реакцію гіперчутливості не можна виключити, **лікування Абакавіру сульфатом або будь-яким іншим лікарським засобом, що містить абакавір не можна поновлювати.**

- Результатом поновлення лікування абакавіром після реакції гіперчутливості є швидке повернення симптомів протягом годин. Це повернення зазвичай є більш тяжким, ніж первинна реакція, і може включати артеріальну гіпотензію, що загрожує життю, та смерть.

- З метою попередження повторного прийому Абакавіру сульфату пацієнтам з підозрою на гіперчутливість до препарату таблетки або розчин оральний, що залишились, необхідно утилізувати.

- Пацієнтів потрібно проінформувати про необхідність витягнути з упаковки препарату та прочитати цю інструкцію та спеціальну «Попереджувальну карту», а також тримати останню весь час при собі.

### **Клінічні прояви реакцій гіперчутливості на абакавір**

Реакції гіперчутливості на абакавір добре вивчені протягом клінічних досліджень та післяреєстраційного застосування. Симптоми зазвичай з'являються в перші шість тижнів (середній час початку – 11 діб) від початку лікування абакавіром, хоча ці реакції можуть з'являтися в будь-який час протягом лікування.

Майже всі випадки реакції гіперчутливості включають пропасницю та/або висипання. Інші симптоми та ознаки, які спостерігають як частину РГЧ на абакавір, детально описані в розділі «Побічні реакції», включаючи респіраторні та гастроентерологічні симптоми. Важливо, що такі симптоми **можуть призводити до помилкового діагностування захворювань дихальних шляхів (пневмонія, бронхіт, фарингіт) або гастроентеритів, замість реакції гіперчутливості.** Симптоми, пов'язані із реакцією гіперчутливості, погіршуються при продовженні терапії і можуть бути загрозливими для життя. Після припинення терапії абакавіром ці симптоми зазвичай минають.

В рідкісних випадках, коли пацієнти припиняли лікування абакавіром з приводу інших причин, що не пов'язані з симптомами РГЧ, також спостерігались реакції, що були загрозливими для життя, що виникали протягом годин після поновлення лікування (див. розділ «Побічні реакції»). Поновлення лікування абакавіром таких пацієнтів можливе лише за умови, що медична допомога буде надана вчасно у разі необхідності.

### *Лактоацидоз*

Повідомлялось про випадки лактоацидозу, зазвичай асоційованих з гепатомегалією та стеатозом печінки, при застосуванні нуклеозидних аналогів. До ранніх симптомів (симптоматична гіперлактатемія) належать доброякісні гастроентерологічні симптоми (нудота, блювання та абдомінальний біль), неспецифічне нездужання, втрата апетиту, втрата маси тіла, респіраторні симптоми (швидке та/або глибоке дихання) або неврологічні симптоми (включаючи рухову слабкість).

Лактоацидоз спричиняє високу смертність та може бути пов'язаним з панкреатитом, печінковою або нирковою недостатністю.

Лактоацидоз виникає зазвичай після кількох або більше місяців лікування.

У разі появи симптоматичної гіперлактатемії та метаболічного ацидозу/лактоацидозу, прогресуючої гепатомегалії або швидкого підвищення рівня амінотрансфераз лікування нуклеозидними аналогами слід припинити.

З обережністю слід призначати аналоги нуклеозидів для лікування будь-яких пацієнтів (особливо жінок з ожирінням) з гепатомегалією, гепатитом або іншими відомими факторами ризику захворювань печінки та стеатозу печінки (включаючи деякі медичні препарати та алкоголь). Особливий ризик становлять пацієнти, коінфіковані гепатитом С та які лікуються альфаінтерфероном та рибавірином.

За пацієнтами, які мають підвищений ризик, необхідне ретельне спостереження.

### *Порушення функцій мітохондрій*

*In vitro* та *in vivo* дослідження продемонстрували, що нуклеозидні та нуклеотидні аналоги спричиняють різного ступеня мітохондріальні порушення. Були повідомлення про випадки

(Чошубов М.В.) 15.05.12 10 8:

мітохондріальних дисфункцій у ВІЛ-негативних немовлят, які піддалися впливу нуклеозидних інгібіторів у внутрішньоутробному та/або постнатальному періоді. Головні побічні реакції, про які повідомлялося, – це гематологічні порушення (анемія, нейтропенія), метаболічні порушення (гіперлактатемія, гіперліпаземія). Ці явища часто є транзиторними. Були деякі повідомлення про неврологічні порушення (артеріальна гіпертонія, судоми, порушення поведінки), що виникали після застосування препарату відстрочено. Чи є неврологічні порушення транзиторними або постійними на сьогодні невідомо. Будь-яка дитина, на яку мали вплив нуклеозидні та нуклеотидні аналоги у внутрішньоутробному періоді, навіть ВІЛ-негативна, повинна знаходитись під подальшим клінічним та лабораторним спостереженням та повинна бути обстежена щодо можливої мітохондріальної дисфункції у разі появи відповідних ознак та симптомів. Ці дані не впливають на сучасні національні рекомендації щодо застосування антиретровірусних препаратів вагітним для попередження вертикальної трансмісії ВІЛ.

#### *Ліподистрофія*

Комбінована антиретровірусна терапія асоціюється з перерозподілом жирових відкладень на тілі (ліподистрофія) у пацієнтів з ВІЛ-хворобою. Довготривалі наслідки цих явищ дотепер невідомі. Механізм вивчений недостатньо. Очікується наявність зв'язку між вісцеральним ліпоматозом, інгібіторами протеаз (ІП), ліпоатрофією та нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ). Збільшений ризик ліподистрофії асоціюється з індивідуальними факторами, такими як старший вік та факторами, що залежать від медикаментів, такими як триваліше антиретровірусне лікування та асоційовані метаболічні порушення. Клінічне обстеження повинно включати виявлення фізикальних ознак жирового перерозподілу. Слід вимірювати натщесерце рівень сироваткових ліпідів та глюкози крові. Ліпідні порушення слід корегувати згідно з клінічним станом (див. розділ «Побічні реакції»).

#### *Панкреатит*

Були повідомлення про випадки панкреатиту, але причинний взаємозв'язок із лікуванням абакавіром не визначений.

#### *Потрійна нуклеозидна терапія*

У пацієнтів з високим вірусним навантаженням (понад 100000 копій/мл) вибір потрійної комбінованої терапії, що включає абакавір, ламівудин та зидовудин, вимагає спеціального обговорення. Були повідомлення про високий рівень вірологічної недостатності та появи резистентності на ранній стадії при комбінованому лікуванні абакавіром, тенофовір дизопроксил фумаратом та ламівудином у режимі лікування 1 раз на день.

#### *Захворювання печінки*

Безпека та ефективність Абакавіру сульфату для лікування пацієнтів із суттєвими захворюваннями печінки не встановлені. Абакавіру сульфат протипоказаний для лікування пацієнтів з помірним та тяжким ступенем печінкової недостатності (див. розділ «Протипоказання»).

У пацієнтів, які мали порушення функції печінки до лікування, включаючи хронічні, активні гепатити, збільшується частота виникнення порушень функції печінки під час комбінованої антиретровірусної терапії, і вони повинні знаходитись під наглядом згідно з існуючими стандартними рекомендаціями. У разі появи ознак прогресування хвороби печінки у таких пацієнтів слід вирішити питання про перерву в лікуванні або його припинення.

Було проведено фармакокінетичне дослідження з залученням пацієнтів із легким ступенем печінкової недостатності. Однак надати певні рекомендації щодо зменшення доз неможливо, оскільки існує суттєва варіабельність експозиції препарату у цій групі пацієнтів. Дані щодо клінічної безпеки застосування абакавіру хворим з печінковою недостатністю дуже обмежені. У зв'язку з потенційним збільшенням експозиції (AUC) абакавіру у деяких хворих, за ними необхідне ретельне спостереження. Даних щодо застосування препарату для лікування хворих з помірним та тяжким ступенем печінкової недостатності немає. Очікується, що у таких пацієнтів концентрація абакавіру в плазмі крові суттєво збільшується.

#### *Пацієнти, коінфіковані хронічним гепатитом В або С.*

Пацієнти з хронічним гепатитом В та С, які лікуються комбінацією антиретровірусних препаратів, мають підвищений ризик тяжких та потенційно летальних печінкових побічних реакцій. У разі сумісного застосування з антивірусними препаратами для лікування гепатитів В або С слід звернутись до Інструкції з медичного застосування цих препаратів.

*(Чогуєв М.С.)*

15.05.12

11 101

При сумісному застосуванні абакавіру та рибавіріну слід дотримуватись обережності. (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Захворювання нирок*

Абакавіру сульфат не слід застосовувати для лікування пацієнтів з термінальною стадією захворювань нирок (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

#### *Синдром імунного відновлення*

У ВІЛ-інфікованих хворих з тяжким імунодефіцитом на початку лікування комбінацією антиретровірусних препаратів може виникнути запальна реакція на асимптоматичну або резидуальну опортуністичну інфекцію, яка може привести до тяжкого клінічного стану або загострення симптомів. Зазвичай такі реакції виникають протягом перших тижнів або місяців лікування комбінованими антиретровірусними препаратами. Відповідними прикладами цього є ретиніт, спричинений цитомегаловірусом, генералізовані або фокальні інфекції, спричинені мікобактеріями або *Pneumocystis jirovecii* (*P. Carinii*) *pneumonia*. Будь-які запальні явища необхідно без затримки дослідити та розпочати їх лікування у разі потреби. У становленні імунного відновлення також повідомлялось про виникнення аутоімунних порушень (таких як хвороба Грейвса), хоча їх початок є більш варіабельним та можливий через багато місяців після початку лікування.

#### *Остеонекроз*

Хоча його етіологія вважається багатофакторною (включаючи застосування кортикостероїдів, вживання алкоголю, тяжку імуносупресію, збільшений індекс маси тіла), були повідомлення про випадки остеонекрозу у пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-хворобою та тривалим застосуванням комбінованої антиретровірусної терапії. Пацієнти повинні бути проінструктовані, що у разі появи у них болю в суглобах, ригідності суглобів або труднощів при русі, їм слід звернутись за консультацією до лікаря.

#### *Опортуністичні інфекції*

У пацієнтів, які лікуються Абакавіру сульфатом або будь-якими іншими антиретровірусними препаратами, можуть виникати опортуністичні інфекції та інші ускладнення ВІЛ-інфекції. Тому пацієнти повинні залишатися під пильним клінічним наглядом лікарів, які мають досвід лікування ВІЛ-асоційованих захворювань.

#### *Передача інфекції*

В той час, як ефективна супресія вірусу за допомогою антиретровірусної терапії суттєво зменшує ризик передачі ВІЛ через статевий контакт, ризик не може бути виключений. Запобіжні заходи для попередження передачі інфекції повинні застосовуватися згідно національних рекомендацій.

#### *Інфаркт міокарда*

Обсерваційні дослідження показали асоціацію між інфарктом міокарда та застосуванням абакавіру. Ці дослідження проводились, головним чином, за участю пацієнтів із досвідом застосування антиретровірусних препаратів. За даними цих досліджень було зареєстровано обмежену кількість випадків інфаркту міокарда і не можна було виключити незначне збільшення ризику. Загалом наявні дані обсерваційних та рандомізованих клінічних досліджень є недостатніми для того, щоб підтвердити або відкинути причинний взаємозв'язок між лікуванням абакавіром та ризиком виникнення інфаркту міокарда. На сьогодні не існує встановленого біологічного механізму щодо пояснення потенційного збільшення ризику. У разі застосування Абакавіру сульфату слід вживати заходів для мінімізації всіх можливих факторів ризику (таких як куріння, артеріальна гіпертензія та гіперліпідемія).

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

##### Вагітність.

Як правило, при прийнятті рішення про використання антиретровірусних агентів для лікування ВІЛ-інфекції у вагітних жінок і для зниження ризику вертикальної передачі ВІЛ новонародженому, беруть до уваги дані, отримані у дослідженнях на тваринах, а також клінічний досвід застосування вагітним жінкам.

Дані досліджень абакавіру на тваринах вказують на ембріотоксичність у щурів, але не у кролів. Абакавір виявляє канцерогенні властивості на тваринних моделях. Клінічна значущість цих результатів не є відомою. Встановлено трансплацентарну проникність абакавіру та/або його метаболітів в організмі людини.

(Чоубей М.Б.) *МБ*  
15.05.14 12 *М*

У вагітних жінок, які отримували абакавір протягом першого триместру вагітності у більше ніж 800 випадків, а також у жінок, які отримували абакавір протягом другого і третього триместрів вагітності у понад 1000 випадків, отримані дані вказують на відсутність вроджених вад і фетальних/неонатальних ефектів. Враховуючі ці дані, малоімовірно, що існує ризик вроджених вад у людини.

Мітохондріальні дисфункції: нуклеотидні та нуклеозидні аналоги *in vitro* та *in vivo* спричиняють ушкодження мітохондрій. Були повідомлення про порушення функцій мітохондрій у ВІЛ-негативних новонароджених і немовлят, матері яких застосовували нуклеозидні аналоги під час вагітності або в постнатальному періоді (див. розділ «Особливості застосування»).

Лактація. Абакавір та його метаболіти екскретуються у молоко шурів. Абакавір також виділяється з грудним молоком у людини. Немає даних щодо безпеки застосування абакавіру дітям віком до 3 місяців. Тому жінкам не рекомендується годувати дітей грудним молоком, якщо вони перебувають на лікуванні абакавіром. Додатково ВІЛ-інфікованим жінкам рекомендують за будь-яких обставин відмовитися від годування груддю з метою уникнення передачі ВІЛ-інфекції дітям.

Фертильність. За даними досліджень на тваринах не було виявлено ознак впливу абакавіру на фертильність.

***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.***

Спеціальних досліджень впливу абакавіру на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не проводилось.

***Спосіб застосування та дози.***

Лікування цим препаратом проводить лише лікар, який має досвід лікування хворих на ВІЛ-інфекцію.

Препарат приймають незалежно від прийому їжі.

З метою гарантування прийому повної дози препарату бажано таблетку ковтати цілою, без подрібнення. Для лікування пацієнтів, які не можуть проковтнути цілу таблетку та лікування дітей віком від 3 місяців з масою тіла менше 14 кг слід застосувати препарат у формі орального розчину. У разі неможливості проковтування цілої таблетки її можна подрібнити та додати до невеликої кількості їжі або рідини, які потрібно вжити одразу після подрібнення (див. підрозділ «Фармакокінетика»).

Дорослі та діти (з масою тіла від 25 кг): рекомендованою добовою дозою Абакавіру сульфату є 600 мг, що можна приймати по 300 мг 2 рази на добу або 600 мг 1 раз на добу.

Діти (з масою тіла до 25 кг).

Доза препарату залежить від маси тіла дітей.

Діти з масою тіла від 20 кг до 25 кг: рекомендована добова доза – 450 мг. Її можна застосовувати двома шляхами: або 150 мг (половина таблетки) вранці та 300 мг (одна ціла таблетка) на ніч; або 450 мг (одна з половиною таблетка) один раз на добу.

Діти з масою тіла від 14 кг до 20 кг: рекомендована добова доза – 300 мг. Її можна застосовувати двома шляхами: або 150 мг (половина таблетки) 2 рази на добу, або 300 мг (одна ціла таблетка) один раз на добу.

Діти віком до 3 місяців: досвід застосування дітям віком до 3 місяців обмежений та недостатній для надання рекомендацій щодо дозування.

При переході на однократне застосування з двократного слід прийняти однократну дозу (як вказано вище) приблизно через 12 годин застосування останньої дози при двократному застосуванні, а потім продовжувати застосування рекомендованої для однократного застосування дози кожні 24 години. Якщо режим лікування змінюють з одноразового на дворазове застосування на добу, лікування рекомендованою для двократного застосування дозою абакавіру (як вказано вище) розпочинають приблизно через 24 години після застосування останньої дози при однократному застосуванні.

Ниркова недостатність

Корекція дози препарату цієї групі хворих не потрібна. Абакавіру сульфат не рекомендовано для застосування пацієнтам з термінальною стадією ниркової недостатності.

Печінкова недостатність

(Чогорбаєв О.В.) ШКФ  
15.05.14

Абакавір метаболізується головним чином у печінці. Не потрібно корекції дозування пацієнтам зі слабким ступенем печінкової недостатності. Відсутні дані щодо пацієнтів з помірним ступенем печінкової недостатності, тому застосування абакавіру цій групі пацієнтів не рекомендується, за винятком випадків з обгрунтованою необхідністю. Якщо абакавір застосовують для лікування пацієнтів з легким ступенем печінкової недостатності, необхідне пильне спостереження за безпекою та, якщо можливо, рекомендовано проведення моніторингу рівнів абакавіру у плазмі крові.

Для лікування пацієнтів з помірним та тяжким ступенем печінкової недостатності Абакавіру сульфат протипоказаний.

#### Пацієнти літнього віку

На даний час немає даних щодо фармакокінетики абакавіру у пацієнтів віком понад 65 років.

#### **Діти.**

Дані про безпеку застосування абакавіру дітям віком до 3 місяців відсутні. Препарат у формі таблеток застосовують для лікування дітей з масою тіла понад 14 кг. Дітям з масою тіла менше 14 кг препарат рекомендований у формі розчину орального.

#### **Передозування.**

Під час клінічних досліджень застосовувалась одноразова доза Абакавіру сульфату до 1200 мг і добова доза до 1800 мг абакавіру. Жодних додаткових побічних ефектів при цьому не спостерігалось, крім тих, що перераховані при застосуванні нормальних доз. Ефект від прийому більших доз невідомий. У разі передозування пацієнт має перебувати під ретельним наглядом для виявлення симптомів токсичності (див. розділ «Побічні реакції»), при необхідності слід застосовувати стандартну підтримуючу терапію. Чи може бути абакавір видалений за допомогою перитонеального або гемодіалізу, невідомо.

#### **Побічні реакції.**

Для багатьох побічних реакцій залишається нез'ясованим, пов'язані вони з прийомом Абакавіру сульфату чи з широким спектром інших препаратів, які застосовуються для лікування ВІЛ-інфекцій, або є результатом захворювання.

Багато з наведених нижче симптомів (нудота, блювання, діарея, пропасниця, загальмованість, висипання) виникають часто як складова частина реакції гіперчутливості на абакавір. Тому хворих з будь-якими з цих симптомів необхідно ретельно обстежити на наявність у них реакцій гіперчутливості (див. розділ «Особливості застосування»). Існують поодинокі повідомлення про випадки поліморфної еритеми, синдрому Стівенса-Джонсона і токсичного епідермального некролізу, якщо не можна було виключити наявність реакції гіперчутливості до абакавіру. У таких випадках застосування препарату, що містить абакавір, слід повністю припинити.

Більшість побічних реакцій, наведених нижче, не обмежують лікування. Частота виникнення побічних ефектів класифікується за такою схемою: дуже часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), рідко (>1/10000, <1/1000), дуже рідко (<1/10000).

#### *З боку метаболізму і травлення*

Часто: анорексія.

#### *З боку нервової системи*

Часто: головний біль.

#### *З боку травного тракту*

Часто: нудота, блювання, діарея.

Рідко: панкреатит.

#### *З боку шкіри та підшкірної тканини*

Часто: висипання (без системних симптомів).

Дуже рідко: поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз.

#### *Загальні розлади*

Часто: пропасниця, загальмованість, відчуття втоми.

#### Опис деяких побічних реакцій

*(Фармацевт А.Р.Б.)  
Ольхов 15.05.14 88*

*Гіперчутливість* (див. також розділ «Особливості застосування»)

Ознаки та симптоми реакцій гіперчутливості наведені нижче. Повідомлення про ці реакції були отримані у ході клінічних досліджень або під час післяліцензійного застосування.

Ті, що виникали з **частотою понад 10 %**, виділені у тексті жирним шрифтом.

Хоча зазвичай реакції гіперчутливості майже у всіх пацієнтів супроводжуються пропасницею та/або появою висипання (макулопапульозного або у вигляді кропив'янки), виникали такі реакції і без висипання та температури. Інші основні симптоми включали гастроентерологічні, респіраторні або системні симптоми, такі як загальмованість та нездужання.

*З боку шкіри:* **висипання** (зазвичай макулопапульозне або у вигляді кропив'янки).

*З боку травного тракту:* **нудота, блювання, діарея, біль у черевній порожнині**, виразки у роті.

*З боку дихальної системи:* **задишка, кашель**, біль у горлі, дистрес-синдром у дорослих, дихальна недостатність, зміни при рентгенологічному дослідженні грудної порожнини (головним чином інфільтрати, що можуть бути локалізованими).

*Інші прояви:* **пропасниця, загальмованість, нездужання**, набряк, лімфаденопатія, артеріальна гіпотензія, кон'юнктивіт, анафілаксія.

*З боку нервової системи:* **головний біль**, парестезії.

*Гематологічні реакції:* лімфопенія.

*З боку печінки/підшлункової залози:* **підвищення вище нормального рівня показників функціональних печінкових тестів**, гепатит, печінкова недостатність.

*З боку кістково-м'язової системи:* **міалгія**, поодинокі випадки міолізу, артралгія, підвищення рівня креатинфосфокінази.

*З боку сечовидільної системи:* підвищення рівня креатиніну, ниркова недостатність.

Симптоми, які пов'язані з РГЧ, погіршуються при продовженні лікування, можуть бути загрозливими для життя та іноді призводити до летальних наслідків.

Результатом поновлення лікування абакавіром після реакції гіперчутливості є швидке повернення симптомів протягом годин. Це повернення зазвичай є більш тяжким, ніж первинна реакція, і може включати артеріальну гіпотензію, що загрожує життю, та смерть. Подібні реакції також нечасто спостерігають після поновлення лікування абакавіром пацієнтів, у яких був тільки один з основних симптомів гіперчутливості (див. вище) перед припиненням застосування абакавіру, а також у дуже рідкісних випадках спостерігали у пацієнтів, які поновлювали лікування без попередніх симптомів РГЧ (наприклад у пацієнтів, яких раніше вважали толерантними до абакавіру).

*Лактоацидоз*

При застосуванні нуклеозидних аналогів повідомлялось про випадки розвитку лактоацидозу, інколи з летальним наслідком, асоційованого з тяжкою гепатомегалією та стеатозом печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

*Ліподистрофія*

Застосування комбінованої антиретровірусної терапії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів асоціюється з перерозподілом жирових відкладень на тілі (ліподистрофією), включаючи зменшення жирових відкладень на кінцівках та обличчі, збільшення інтраабдомінального та вісцерального жиру, гіпертрофію молочних залоз та дорсоцервікальне жирове відкладення (горб бізона).

*Порушення метаболізму*

Комбінована антиретровірусна терапія асоціюється з метаболічними порушеннями, такими як гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, інсулінорезистентність, гіперглікемія та гіперлактатемія (див. розділ «Особливості застосування»).

*Синдром імунного відновлення*

У ВІЛ-інфікованих хворих з тяжким імунодефіцитом на початку лікування комбінованими антиретровірусними препаратами може виникнути запальна реакція на асимптоматичну або резидуальну опортуністичну інфекцію. У становленні імунного відновлення також повідомлялось про виникнення аутоімунних порушень (таких як хвороба Грейвса), хоча їх початок є більш варіабельним та можливий через багато місяців після початку лікування. (див. розділ «Особливості застосування»).

*Остеонекроз*

Повідомлялося про випадки остеонекрозу, особливо у пацієнтів з загальновідомими факторами ризику, прогресуючою ВІЛ-хворобою або тривалим застосуванням комбінованої

(Морозов М.Б.) 15.05.12 15/8

антиретровірусної терапії. Частота цих випадків невідома (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Зміни лабораторних показників*

За даними контрольованих клінічних досліджень, зміни у лабораторних показниках виникали нечасто, без суттєвої різниці у частоті їх виникнення між групою пацієнтів, які лікувались Абакавіру сульфатом, і контрольною групою.

#### *Діти*

У клінічному дослідженні ARROW (COL 105677) було залучено 1206 ВІЛ-інфікованих дітей віком від 3 років до 17 років, 669 з яких отримували абакавір та ламівудин однократно або двократно на добу. Додаткових нюансів щодо безпеки у пацієнтів дитячого віку при однократному чи двократному прийомі на добу в порівнянні з дорослими виявлено не було.

#### Звіт про підозрювані небажані реакції

Дуже важливо звітувати про підозрювані небажані реакції після отримання дозволу на лікарський препарат. Це дозволяє вести постійний нагляд за співвідношенням користь/ризик лікарського препарату. Спеціалісти сфери охорони здоров'я повинні звітувати про будь-які підозрювані небажані реакції за допомогою національної системи звітування.

**Термін придатності.** 5 років.

**Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 30° С, в оригінальній упаковці.

**Упаковка.** По 60 таблеток у пластиковому контейнері з кришечкою та з контролем першого розкриття, по 1 пластиковому контейнері в пачці з картону.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

**Місцезнаходження.**

**Дата останнього перегляду.**

(Чорнобей А.Б.)  
Алкоголь 15.05.14 16 84



До реєстраційного посвідчення

№ UA/16065/02/02

Від 12.06.2017

## Abacavir Tablets USP 300 mg

### 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Abacavir tablets USP 300 mg

### 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film coated tablet contains:

Abacavir sulfate USP equivalent to Abacavir 300 mg

### 3. PHARMACEUTICAL FORM

A Peach, film-coated, capsule shaped, biconvex, beveled edge tablet debossed with "M" on one side of the score and "120" on the other side of the score on one side of the tablet and blank on the other side.

### 4. CLINICAL PARTICULARS

#### 4.1 Therapeutic indications

Abacavir Tablets is indicated in antiretroviral combination therapy for the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection in adults, adolescents and children (see sections 4.4 and 5.1).

The demonstration of the benefit of Abacavir Tablets 300 mg is mainly based on results of studies performed with a twice daily regimen, in treatment-naïve adult patients on combination therapy (see section 5.1).

Before initiating treatment with abacavir, screening for carriage of the HLA-B\*5701 allele should be performed in any HIV-infected patient, irrespective of racial origin (see section 4.4). Abacavir should not be used in patients known to carry the HLA-B\*5701 allele.

#### 4.2 Posology and method of administration

Abacavir should be prescribed by physicians experienced in the management of HIV infection.

Abacavir can be taken with or without food.

To ensure administration of the entire dose, the tablet(s) should ideally be swallowed without crushing.

Abacavir is available as an oral solution for use in children over three months of age and weighing less than 14 kg and for those patients for whom the tablets are inappropriate.



Alternatively, for patients who are unable to swallow tablets, the tablet(s) may be crushed and added to a small amount of semi-solid food or liquid, all of which should be consumed immediately (see section 5.2).

**Adults, adolescents and children (weighing at least 25 kg):** The recommended dose of Abacavir tablets is 600 mg daily. This may be administered as either 300 mg (one tablet) twice daily or 600 mg (two tablets) once daily (see sections 4.4 and 5.1).

**Children (weighing less than 25 kg):**

Dosing according to weight bands is recommended for Abacavir tablets.

*Children weighing  $\geq 20$  kg to  $< 25$  kg:* The recommended dose is 450 mg daily. This may be administered as either one 150 mg (one half of a tablet) taken in the morning and 300 mg (one whole tablet) taken in the evening, or 450 mg (one and a half tablets) taken once daily.

*Children weighing 14 to  $< 20$  kg:* The recommended dose is 300 mg daily. This may be administered as either 150 mg (one half of a tablet) twice daily or 300 mg (one whole tablet) once daily.

*Children less than three months of age:* The clinical experience in children aged less than three months is limited and are insufficient to propose specific dosage recommendations (see section 5.2).

Patients changing from the twice daily dosing regimen to the once daily dosing regimen should take the recommended once daily dose (as described above) approximately 12 hours after the last twice daily dose, and then continue to take the recommended once daily dose (as described above) approximately every 24 hours. When changing back to a twice daily regimen, patients should take the recommended twice daily dose approximately 24 hours after the last once daily dose.

**Special populations**

**Renal impairment:** No dosage adjustment of Abacavir is necessary in patients with renal dysfunction. However, Abacavir is not recommended for patients with end-stage renal disease (see section 5.2).

**Hepatic impairment:** Abacavir is primarily metabolised by the liver. No dose recommendation can be made in patients with mild hepatic impairment. In patients with moderate hepatic impairment, no data are available, therefore the use of abacavir is not recommended unless judged necessary. If abacavir is used in patients with mild or moderate hepatic impairment, then close monitoring is required, and if feasible, monitoring of abacavir plasma levels is recommended (see section 5.2). Abacavir is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (see section 4.3 and 4.4).

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

**4.3 Contraindications**



238

Hypersensitivity to abacavir or to any of the excipients listed in section 6.1. See sections 4.4 and 4.8.

Patients with severe hepatic impairment.

#### 4.4 Special warning and precautions for use

##### **Hypersensitivity Reaction (see also section 4.8):**

Abacavir is associated with a risk for hypersensitivity reactions (HSR) (see section 4.8) characterised by fever and/or rash with other symptoms indicating multi-organ involvement. HSRs have been observed with abacavir, some of which have been life-threatening, and in rare cases fatal, when not managed appropriately.

The risk for abacavir HSR to occur is high for patients who test positive for the HLA-B\*5701 allele.

However, abacavir HSRs have been reported at a lower frequency in patients who do not carry this allele.

Therefore the following should be adhered to:

- HLA-B\*5701 status must always be documented prior to initiating therapy.
- Abacavir should never be initiated in patients with a positive HLA-B\*5701 status, nor in patients with a negative HLA-B\*5701 status who had a suspected abacavir HSR on a previous abacavir-containing regimen. (e.g. Kivexa, Trizivir, Triumeq)
- Abacavir must be stopped without delay, even in the absence of the HLA-B\*5701 allele, if an HSR is suspected. Delay in stopping treatment with Abacavir after the onset of hypersensitivity may result in a life-threatening reaction.
- After stopping treatment with Abacavir for reasons of a suspected HSR, Abacavir or any other medicinal product containing abacavir (e.g. Kivexa, Trizivir, Triumeq) must never be re-initiated.
- Restarting abacavir containing products following a suspected abacavir HSR can result in a prompt return of symptoms within hours. This recurrence is usually more severe than on initial presentation, and may include life-threatening hypotension and death.
- In order to avoid restarting abacavir, patients who have experienced a suspected HSR should be instructed to dispose of their remaining Abacavir oral solution.

##### Clinical description of abacavir HSR

Abacavir HSR has been well characterised through clinical studies and during post marketing follow-up. 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.



Almost all HSR to abacavir include fever and/or rash. Other signs and symptoms that have been observed as part of abacavir HSR are described in detail in section 4.8 (Description of selected adverse reactions), including respiratory and gastrointestinal symptoms. Importantly, such symptoms may lead to misdiagnosis of HSR as respiratory disease (pneumonia, bronchitis, pharyngitis), or gastroenteritis.

The symptoms related to HSR worsen with continued therapy and can be life-threatening. These symptoms usually resolve upon discontinuation of abacavir.

Rarely, patients who have stopped abacavir for reasons other than symptoms of HSR have also experienced life-threatening reactions within hours of re-initiating abacavir therapy (see Section 4.8 Description of selected adverse reactions). Restarting abacavir in such patients must be done in a setting where medical assistance is readily available.

**Lactic acidosis:** Lactic acidosis, usually associated with hepatomegaly and hepatic steatosis, has been reported with the use of nucleoside analogues. Early symptoms (symptomatic hyperlactatemia) include benign 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.

Lactic acidosis generally occurred after a few or several months of treatment.

Treatment with nucleoside analogues should be discontinued in the setting of symptomatic hyperlactatemia and metabolic/lactic acidosis, progressive hepatomegaly, or rapidly elevating aminotransferase levels.

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.

Patients at increased risk should be followed closely.

**Mitochondrial dysfunction:** Nucleoside and nucleotide analogues have been demonstrated *in vitro* and *in vivo* to cause a variable degree of mitochondrial damage. There have been reports of mitochondrial dysfunction in HIV-negative infants exposed *in utero* and/or post-natally to nucleoside analogues. The main adverse events reported are haematological disorders (anaemia, neutropenia), metabolic disorders (hyperlactatemia, hyperlipasemia). 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 *in utero* 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 antiretroviral therapy in pregnant women to prevent vertical transmission of HIV.

**Lipodystrophy:** 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 4.8).

**Pancreatitis:** Pancreatitis has been reported, but a causal relationship to abacavir treatment is uncertain.

**Triple nucleoside therapy:** In patients with high viral load (>100,000 copies/ml) the choice of a triple combination with abacavir, lamivudine and zidovudine needs special consideration (see section 5.1).

There have been reports of a high rate of virological failure and of emergence of resistance at an early stage when abacavir was combined with tenofovir disoproxil fumarate and lamivudine as a once daily regimen.

**Liver disease:** The safety and efficacy of abacavir has not been established in patients with significant underlying liver disorders. Abacavir is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (see section 4.3). 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.

A pharmacokinetic study has been performed in patients with mild hepatic impairment. However, a definitive recommendation on dose reduction is not possible due to substantial variability of drug exposure in this patient population (see section 5.2). The clinical safety data available with abacavir in hepatically impaired patients is very limited. Due to the potential increases in exposure (AUC) in some patients, close monitoring is required. No data are available in patients with moderate or severe hepatic impairment. Plasma concentrations of abacavir are expected to substantially increase in these patients. Therefore, the use of abacavir



in patients with moderate hepatic impairment is not recommended unless judged necessary and requires close monitoring of these patients. For patients with severe hepatic impairment, abacavir is contraindicated.

#### **Patients co-infected with chronic hepatitis B or C virus**

Patients with chronic hepatitis B or C and treated with combination antiretroviral therapy are at an increased risk of severe and potentially fatal hepatic adverse reactions. In case of concomitant antiviral therapy for hepatitis B or C, please refer also to the relevant product information for these medicinal products.

Caution should be exercised when abacavir and ribavirin are co-administered (see section 4.5).

**Renal disease:** Abacavir should not be administered to patients with end-stage renal disease (see section 5.2).

#### **Immune Reactivation Syndrome**

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 mycobacterium infections, and *Pneumocystis carinii* pneumonia. Any inflammatory symptoms should be evaluated and treatment instituted when necessary. Autoimmune disorders (such as Graves' disease) have also been reported to occur in the setting of immune reactivation; however, the reported time to onset is more variable and these events can occur many months after initiation of treatment.

**Osteonecrosis:** 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.

**Opportunistic infections:** Patients receiving abacavir or any other antiretroviral therapy 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.

**Transmission:** While effective viral suppression with antiretroviral therapy has been proven to substantially reduce the risk of sexual transmission, a residual risk cannot be excluded. Precautions to prevent transmission should be taken in accordance with national guidelines.

**Myocardial Infarction:** Observational studies have shown an association between myocardial infarction and the use of abacavir. Those studied were mainly antiretroviral experienced



patients. Data from clinical trials showed limited numbers of myocardial infarction and could not exclude a small increase in risk. Overall the available data from observational cohorts and from randomised trials show some inconsistency so can neither confirm nor refute a causal relationship between abacavir treatment and the risk of myocardial infarction. To date, there is no established biological mechanism to explain a potential increase in risk. When prescribing Abacavir, action should be taken to try to minimize all modifiable risk factors (e.g. smoking, hypertension, and hyperlipidaemia).

#### 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Based on the results of *in vitro* experiments and the known major metabolic pathways of abacavir, the potential for P450 mediated interactions with other medicinal products involving abacavir is low. P450 does not play a major role in the metabolism of abacavir, and abacavir does not inhibit metabolism mediated by CYP 3A4. Abacavir has also been shown *in vitro* not to inhibit CYP 3A4, CYP2C9 or CYP2D6 enzymes at clinically relevant concentrations. Induction of hepatic metabolism has not been observed in clinical studies. Therefore, there is little potential for interactions with antiretroviral PIs and other medicinal products metabolised by major P450 enzymes. Clinical studies have shown that there are no clinically significant interactions between abacavir, zidovudine, and lamivudine.

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

**Ethanol:** The metabolism of abacavir is altered by concomitant 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.

**Methadone:** In a pharmacokinetic study, co-administration of 600 mg abacavir twice daily with methadone showed a 35% reduction in abacavir  $C_{max}$  and a one hour delay in  $t_{max}$  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 drug metabolising 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.

**Retinoids:** Retinoid compounds are eliminated via alcohol dehydrogenase. Interaction with abacavir is possible but has not been studied.

**Ribavirin:** As abacavir and ribavirin share the same phosphorylation pathways, a possible intracellular interaction between these drugs has been postulated, which could lead to a reduction in intracellular phosphorylated metabolites of ribavirin and, as a potential consequence, a reduced chance of sustained virological response (SVR) for Hepatitis C (HCV) in HCV co-infected patients treated with pegylated interferon plus ribavirin. Conflicting clinical findings are reported in literature on co-administration between abacavir and ribavirin. Some data suggest that HIV/HCV co-infected patients receiving abacavir-containing anti-retroviral



therapy may be at risk of a lower response rate to pegylated interferon/ribavirin therapy. Caution should be exercised when both drugs are co-administered.

#### 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

##### **Pregnancy:**

As a general rule, when deciding to use antiretroviral agents for the treatment HIV infection in pregnant women and consequently for reducing the risk of HIV vertical transmission to the newborn, both animal data as well as clinical experience in pregnant women should be taken into account.

Animal studies have shown toxicity to the developing embryo and foetus in rats, but not in rabbits (see section 5.3). Abacavir has been shown to be carcinogenic in animal models (see section 5.3). Clinical relevance in human of these data is unknown. Placental transfer of abacavir and/or its related metabolites has been shown to occur in human.

In pregnant women, more than 800 outcomes after first trimester exposure and more than 1000 outcomes after second and third trimester exposure indicate no malformative and foetal/neonatal effect of abacavir. The malformative risk is unlikely in humans based on those data.

##### Mitochondrial dysfunction

Nucleoside and nucleotide analogues have been demonstrated in vitro and in vivo to cause a variable degree of mitochondrial damage. There have been reports of mitochondrial dysfunction in HIV-negative infants exposed in utero and/or post-natally to nucleoside analogues (see section 4.4).

##### Breast-feeding

Abacavir and its metabolites are excreted into the milk of lactating rats. Abacavir is also excreted into human milk. There are no data available on the safety of abacavir when administered to babies less than three months old. It is recommended that HIV infected women do not breast-feed their infants under any circumstances in order to avoid transmission of HIV.

##### Fertility

Studies in animals showed that abacavir had no effect on fertility (see section 5.3).

#### 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.

#### 4.8 Undesirable effects

For many adverse reactions reported, it is unclear whether they are related to Abacavir, to the wide range of medicinal products used in the management of HIV infection or as a result of the disease process. Many of the adverse reactions listed 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







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, hepatitis, hepatic failure
Musculoskeletal	Myalgia, rarely myolysis, arthralgia, elevated creatine phosphokinase
Urology	Elevated creatinine, renal failure

Symptoms related to this HSR worsen with continued therapy and can be life-threatening and in rare instance, have been fatal.

Restarting abacavir following an abacavir HSR results in a prompt return of symptoms within hours. This recurrence of the HSR is usually more severe than on initial presentation, and may include life-threatening hypotension and death. Similar reactions have also occurred infrequently after restarting abacavir in patients who had only one of the key symptoms of hypersensitivity (see above) prior to stopping abacavir; and on very rare occasions have also been seen in patients who have restarted therapy with no preceding symptoms of a HSR (i.e., patients previously considered to be abacavir tolerant).

#### *Lactic acidosis*

Cases of lactic acidosis, sometimes fatal, usually associated with severe hepatomegaly and hepatic steatosis, have been reported with the use of nucleoside analogues (see section 4.4).

#### *Lipodystrophy*

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).

#### *Metabolic abnormalities*

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

#### *Immune reactivation syndrome*

In HIV-infected patients with severe immune deficiency at the time of initiation of combination antiretroviral therapy (CART) an inflammatory reaction to asymptomatic or residual



opportunistic infections may arise. Autoimmune disorders (such as Graves' disease) have also been reported to occur in the setting of immune reactivation; however, the reported time to onset is more variable and these events can occur many months after initiation of treatment (see section 4.4).

#### *Osteonecrosis*

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

#### Changes in laboratory chemistries

In controlled clinical studies laboratory abnormalities related to Abacavir treatment were uncommon, with no differences in incidence observed between Abacavir treated patients and the control arms.

#### Paediatric population

1206 HIV-infected paediatric patients aged 3 months to 17 years were enrolled in the ARROW Trial (COL105677), 669 of whom received abacavir and lamivudine either once or twice daily (see section 5.1). No additional safety issues have been identified in paediatric subjects receiving either once or twice daily dosing compared to adults.

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

### **4.9 Overdose**

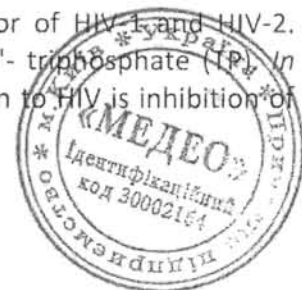
Single doses up to 1200 mg and daily doses up to 1800 mg of Abacavir Tablets have been administered to patients in clinical studies. No unexpected adverse reactions were reported. The effects of higher doses are not known. If overdose occurs the patient should be monitored for evidence of toxicity (see section 4.8), and standard supportive treatment applied as necessary. It is not known whether abacavir can be removed by peritoneal dialysis or haemodialysis.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

**Pharmacotherapeutic group:** Nucleoside reverse transcriptase inhibitors, ATC Code: J05A F06

**Mechanism of action:** Abacavir is a NRTI. It is a potent selective inhibitor of HIV-1 and HIV-2. Abacavir is metabolised intracellularly to the active moiety, carbovir 5'-triphosphate (TP). *In vitro* studies have demonstrated that its mechanism of action in relation to HIV is inhibition of



the HIV reverse transcriptase enzyme, an event which results in chain termination and interruption of the viral replication cycle. The antiviral activity of abacavir in cell culture was not antagonized when combined with the nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir or zidovudine, the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) nevirapine, or the protease inhibitor (PI) amprenavir.

#### Resistance

***In vitro* resistance:** Abacavir-resistant isolates of HIV-1 have been selected *in vitro* and are associated with specific genotypic changes in the reverse transcriptase (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):** 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%). 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 + FDC Lamivudine+Zidovudine	Abacavir + lamivudine + NNRTI	Abacavir + lamivudine + PI (or PI/ritonavir)	Total
Number of Subjects	282	1094	909	2285
Number of Virological Failures	43	90	158	306
Number of On-Therapy Genotypes	40 (100%)	51 (100%) <sup>1</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>2</sup>	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

<sup>1</sup>Includes three non-virological failures and four unconfirmed virological failures.

<sup>2</sup>Number of subjects with ≥1 Thymidine Analogue 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 (0/127), but were selected by regimens containing abacavir and the thymidine analogue zidovudine (22/86, 26%).





## Twice daily (300 mg) administration:

### Therapy naïve adults

In adults treated with abacavir in combination with lamivudine and zidovudine the proportion of patients with undetectable viral load (<400 copies/ml) was approximately 70% (intention to treat analysis at 48 weeks) with corresponding rise in CD4 cells.

One randomised, double blind, placebo controlled clinical study in adults has compared the combination of abacavir, lamivudine and zidovudine to the combination of indinavir, lamivudine and zidovudine. Due to the high proportion of premature discontinuation (42% of patients discontinued randomised treatment by week 48), no definitive conclusion can be drawn regarding the equivalence between the treatment regimens at week 48. Although a similar antiviral effect was observed between the abacavir and indinavir containing regimens in terms of proportion of patients with undetectable viral load ( $\leq 400$  copies/ml; intention to treat analysis (ITT), 47% versus 49%; as treated analysis (AT), 86% versus 94% for abacavir and indinavir combinations respectively), results favoured the indinavir combination, particularly in the subset of patients with high viral load >100,000 copies/ml at baseline; ITT, 46% versus 55%; AT, 84% versus 93% for abacavir and indinavir respectively).

In a multicentre, double-blind, controlled study (CNA30024), 654 HIV-infected, antiretroviral therapy-naïve patients were randomised to receive either abacavir 300 mg twice daily or zidovudine 300 mg twice daily, both in combination with lamivudine 150 mg twice daily and efavirenz 600 mg once daily. The duration of double-blind treatment was at least 48 weeks. In the intent-to-treat (ITT) population, 70% of patients in the abacavir group, compared to 69% of patients in the zidovudine group, achieved a virologic response of plasma HIV-1 RNA  $\leq 50$  copies/ml by Week 48 (point estimate for treatment difference: 0.8, 95% CI -6.3, 7.9). In the as treated (AT) analysis the difference between both treatment arms was more noticeable (88% of patients in the abacavir group, compared to 95% of patients in the zidovudine group (point estimate for treatment difference: -6.8, 95% CI -11.8; -1.7). However, both analyses were compatible with a conclusion of non-inferiority between both treatment arms.

ACTG5095 was a randomised (1:1:1), double-blind, placebo-controlled trial performed in 1147 antiretroviral naïve HIV-1 infected adults, comparing 3 regimens: zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) vs ZDV/3TC/EFV vs ZDV/3TC/ABC. After a median follow-up of 32 weeks, the tritherapy with the three nucleosides ZDV/3TC/ABC was shown to be virologically inferior to the two other arms regardless of baseline viral load (< or > 100 000 copies/ml) with 26% of subjects on the ZDV/3TC/ABC arm, 16% on the ZDV/3TC/EFV arm and 13% on the 4 drug arm categorised as having virological failure (HIV RNA >200 copies/ml). At week 48 the proportion of subjects with HIV RNA <50 copies/ml were 63%, 80% and 86% for the ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV and ZDV/3TC/ABC/EFV arms, respectively. The study Data Safety Monitoring Board stopped the ZDV/3TC/ABC arm at this time based on the higher proportion of patients with virologic failure. The remaining arms were continued in a blinded fashion. After a median follow-up of 144 weeks, 25% of subjects on the ZDV/3TC/ABC/EFV arm and 26% on the ZDV/3TC/EFV arm were categorised as having virological failure. There was no



significant difference in the time to first virologic failure ( $p=0.73$ , log-rank test) between the 2 arms. In this study, addition of ABC to ZDV/3TC/EFV did not significantly improve efficacy.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virologic failure (HIV RNA >200 copies/ml)	32 weeks	26%	16%	13%
	144 weeks	-	26%	25%
Virologic success (48 weeks HIV RNA < 50 copies/ml)		63%	80%	86%

**Therapy experienced adults:** In adults moderately exposed to antiretroviral therapy the addition of abacavir to combination antiretroviral therapy provided modest benefits in reducing viral load (median change 0.44  $\log_{10}$  copies/ml at 16 weeks).

In heavily NRTI pretreated patients the efficacy of abacavir is very low. The degree of benefit as part of a new combination regimen will depend on the nature and duration of prior therapy which may have selected for HIV-1 variants with cross-resistance to abacavir.

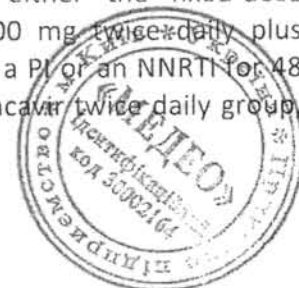
#### Once daily (600 mg) administration:

##### Therapy naïve adults

The once daily regimen of abacavir is supported by a 48 weeks multi-centre, double-blind, controlled study (CNA30021) of 770 HIV-infected, therapy-naïve adults. These were primarily asymptomatic HIV infected patients (CDC stage A). They were randomised to receive either abacavir 600 mg once daily or 300 mg twice daily, in combination with efavirenz and lamivudine given once daily. Similar clinical success (point estimate for treatment difference -1.7, 95% CI -8.4, 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 adults:** In study CAL30001, 182 treatment-experienced patients with virologic failure were randomised and received treatment with either the fixed-dose combination of abacavir/lamivudine (FDC) 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 FDC 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 (AAUCMB,  $-1.65 \log_{10}$  copies/ml versus  $-1.83 \log_{10}$  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 ESS30008, 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/lamivudine FDC plus a PI or NNRTI for 48 weeks. Results indicate that the FDC 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).

**Additional information:**

The safety and efficacy of Abacavir Tablets in a number of different multidrug combination regimens is still not completely assessed (particularly in combination with NNRTIs). Abacavir penetrates the cerebrospinal fluid (CSF), and has been shown to reduce HIV-1 RNA levels in the CSF. However, no effects on neuropsychological performance were seen when it was administered to patients with AIDS dementia complex.

**Paediatric population:**

A randomised comparison of a regimen including once daily vs twice daily dosing of abacavir and lamivudine was undertaken within a randomised, multicentre, controlled study of HIV-infected, paediatric patients. 1206 paediatric patients aged 3 months to 17 years enrolled in the ARROW Trial (COL105677) and were dosed according to the weight - band dosing recommendations in the World Health Organisation treatment guidelines (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). After 36 weeks on a regimen including twice daily abacavir and lamivudine, 669 eligible subjects were randomised to either continue twice daily dosing or switch to once daily abacavir and lamivudine for at least 96 weeks. Of note, from this study clinical data were not available for children under one year old. The results are summarised in the table below:

**Virological Response Based on Plasma HIV-1 RNA less than 80 copies/mL at Week 48 and Week 96 in the Once Daily versus Twice Daily abacavir + lamivudine randomisation of ARROW (Observed Analysis)**

	Twice Daily N (%)	Once Daily N (%)
<b>Week 0 (After ≥36 Weeks on Treatment)</b>		
Plasma HIV-1 RNA <80 c/mL	250/331 (76)	237/335 (71)
Risk difference (once daily-twice daily)	-4.8% (95% CI -11.5% to +1.9%), p=0.16	
<b>Week 48</b>		
Plasma HIV-1 RNA <80 c/mL	242/331 (73)	236/330 (72)





Risk difference (once daily-twice daily)	-1.6% (95% CI -8.4% to +5.2%), p=0.65	
<b>Week 96</b>		
Plasma HIV-1 RNA <80 c/mL	234/326 (72)	230/331 (69)
Risk difference (once daily-twice daily)	-2.3% (95% CI -9.3% to +4.7%), p=0.52	

The abacavir + lamivudine once daily dosing group was demonstrated to be non-inferior to the twice daily group according to the pre-specified non-inferiority margin of -12%, for the primary endpoint of <80 c/mL at Week 48 as well as at Week 96 (secondary endpoint) and all other thresholds tested (<200c/mL, <400c/mL, <1000c/mL), which all fell well within this non-inferiority margin. Subgroup analyses testing for heterogeneity of once vs twice daily demonstrated no significant effect of sex, age, or viral load at randomisation. Conclusions supported non-inferiority regardless of analysis method.

In a separate study comparing the unblinded NRTI combinations (with or without blinded nelfinavir) in children, a greater proportion treated with abacavir and lamivudine (71%) or abacavir and zidovudine (60%) had HIV-1 RNA  $\geq$ 400 copies/mL at 48 weeks, compared with those treated with lamivudine and zidovudine (47%) [p=0.09, intention to treat analysis]. Similarly, greater proportions of children treated with the abacavir containing combinations had HIV-1 RNA  $\geq$ 50 copies/mL at 48 weeks (53%, 42% and 28% respectively, p=0.07).

In a pharmacokinetic study (PENTA 15), four virologically controlled subjects less than 12 months of age switched from abacavir plus lamivudine oral solution twice daily to a once daily regimen. Three subjects had undetectable viral load and one had plasmatic HIV-RNA of 900 copies/mL at Week 48. No safety concerns were observed in these subjects.

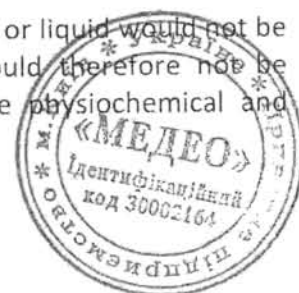
## 5.2 Pharmacokinetic properties

**Absorption:** Abacavir is rapidly and well absorbed following oral administration. The absolute bioavailability of oral abacavir in adults is about 83%. Following oral administration, the mean time ( $t_{max}$ ) to maximal serum concentrations of abacavir is about 1.5 hours for the tablet formulation and about 1.0 hour for the solution formulation.

At therapeutic dosages a dosage of 300 mg twice daily, the mean (CV) steady state  $C_{max}$  and  $C_{min}$  of abacavir are approximately 3.00  $\mu$ g/ml (30%) and 0.01  $\mu$ g/ml (99%), respectively. The mean (CV) AUC over a dosing interval of 12 hours was 6.02  $\mu$ g.h/ml (29%), equivalent to a daily AUC of approximately 12.0  $\mu$ g.h/ml. The  $C_{max}$  value for the oral solution is slightly higher than the tablet. After a 600 mg abacavir tablet dose, the mean (CV) abacavir  $C_{max}$  was approximately 4.26  $\mu$ g/ml (28%) and the mean AUC was 11.95  $\mu$ g.h/ml (21%).

Food delayed absorption and decreased  $C_{max}$  but did not affect overall plasma concentrations (AUC). Therefore Abacavir tablets can be taken with or without food.

Administration of crushed tablets with a small amount of semi-solid food or liquid would not be expected to have an impact on the pharmaceutical quality, and would therefore not be expected to alter the clinical effect. This conclusion is based on the physicochemical and



pharmacokinetic data, assuming that the patient crushes and transfers 100% of the tablet and ingests immediately.

**Distribution:** Following intravenous administration, the apparent volume of distribution was about 0.8 l/kg, indicating that abacavir penetrates freely into body tissues.

Studies in HIV infected patients have shown good penetration of abacavir into the cerebrospinal fluid (CSF), with a CSF to plasma AUC ratio of between 30 to 44%. The observed values of the peak concentrations are 9 fold greater than the  $IC_{50}$  of abacavir of 0.08  $\mu\text{g/ml}$  or 0.26  $\mu\text{M}$  when abacavir is given at 600 mg twice daily.

Plasma protein binding studies *in vitro* indicate that abacavir binds only low to moderately (~49%) to human plasma proteins at therapeutic concentrations. This indicates a low likelihood for interactions with other medicinal products through plasma protein binding displacement.

**Biotransformation:** Abacavir is primarily metabolised by the liver with approximately 2% of the administered dose being renally 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. The metabolites are excreted in the urine.

**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.

### 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 carbovir-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 carbovir-TP exposures were higher for the abacavir 600 mg once daily regimen ( $AUC_{24,ss} + 32\%$ ,  $C_{max24,ss} + 99\%$  and  $C_{trough} + 18\%$ ) compared to the 300 mg twice daily regimen. Overall, these data support the use of abacavir 600 mg once daily for the treatment of HIV infected patients. Additionally, the efficacy and safety of abacavir given once daily has been demonstrated in a pivotal clinical study (CNA30021- See section 5.1 Clinical experience).

### Special populations

**Hepatically impaired:** 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 [1.32; 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 the substantial variability of abacavir exposure.



**Renally impaired:** 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. Therefore no dosage reduction is required in patients with renal impairment. Based on limited experience Abacavir tablets should be avoided in patients with end-stage renal disease.

**Paediatric population:** According to clinical trials performed in children abacavir is rapidly and well absorbed from an oral solution administered to children. Plasma abacavir exposure has been shown to be the same for both formulations when administered at the same dose. Children receiving abacavir oral solution according to the recommended dosage regimen achieve plasma abacavir exposure similar to adults. Children receiving abacavir oral tablets according to the recommended dosage regimen achieve higher plasma abacavir exposure than children receiving oral solution because higher mg/kg doses are administered with the tablet formulation.

There are insufficient safety data to recommend the use of Abacavir tablets in infants less than three months old. The limited data available indicate that a dose of 2 mg/kg in neonates less than 30 days old provides similar or greater AUCs, compared to the 8 mg/kg dose administered to older children.

Pharmacokinetic data were derived from 3 pharmacokinetic studies (PENTA 13, PENTA 15 and ARROW PK substudy) enrolling children under 12 years of age. The data are displayed in the table below:

**Summary of Stead-State Plasma Abacavir AUC (0-24) ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) and Statistical Comparisons for Once and Twice-Daily Oral Administration Across Studies**

Study	Age Group	Abacavir 16 mg/kg Once-Daily Dosing Geometric Mean (95% CI)	Abacavir 8 mg/kg Twice-Daily Dosing Geometric Mean (95% CI)	Once-Versus Twice-Daily Comparison GLS Mean Ratio (90% CI)
ARROW PK Substudy Part 1	3 to 12 years (N=36)	15.3 (13.3-17.5)	15.6 (13.7-17.8)	0.98 (0.89, 1.08)
PENTA 13	2 to 12 years (N=14)	13.4 (11.8-15.2)	9.91 (8.3-11.9)	1.35 (1.19-1.54)
PENTA 15	3 to 36 months (N=18)	11.6 (9.89-13.5)	10.9 (8.9-13.2)	1.07 (0.92-1.23)

In PENTA 15 study, the geometric mean plasma abacavir AUC(0-24) (95% CI) of the four subjects under 12 months of age who switch from a twice daily to a once daily regimen (see section 5.1) are 15.9 (8.86, 28.5)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  in the once-daily dosing and 12.7 (6.52, 24.6)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  in the twice-daily dosing.



**Elderly:** The pharmacokinetics of abacavir have not been studied in patients over 65 years of age.

### 5.3 Preclinical safety data

Abacavir was not mutagenic in bacterial tests but showed activity *in vitro* in the human lymphocyte chromosome aberration assay, the mouse lymphoma assay, and the *in vivo* micronucleus test. This is consistent with the known activity of other nucleoside analogues. These results indicate that abacavir has a weak potential to cause chromosomal damage both *in vitro* and *in vivo* at high test concentrations.

Carcinogenicity studies with orally administered abacavir in mice and rats showed an increase in the incidence of malignant and non-malignant tumours. Malignant tumours occurred in the preputial gland of males and the clitoral gland of females of both species, and in rats in the thyroid gland of males and 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.

In pre-clinical toxicology studies, abacavir treatment 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, auto induction 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.

In reproductive toxicity studies, embryo and foetal toxicity have been observed 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 the rat has shown that abacavir had no effect on male or female fertility.

## 6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

### 6.1 List of excipients

#### Tablet core



Microcrystalline cellulose, Colloidal anhydrous silica, Magnesium Stearate, Sodium Starch Glycolate,

**Film coating**

Hypromellose, Titanium dioxide, Polyethylene glycol 400, Iron oxide yellow, Iron oxide red.

**6.2 Incompatibilities**

Not applicable

**6.3 Shelf life**

60 Months

**6.4 Special precautions for storage**

Do not store above 30°C. Store in the original container.

**6.5 Nature and contents of container**

HDPE bottle of 60's.

**6.6 Special precautions for disposal**

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

**Reference:**

SmPC of Ziagen Tablets (Glaxo SmithKline, UK)

Mfd by:

**Mylan Laboratories Limited**

F-4 & F-12, MIDC, Malegaon, Sinnar,  
Nashik - 422 113, Maharashtra, INDIA

Marketed by:

**Matrix**

(A division of Mylan Laboratories Limited)

May 2016



22/5