

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника, інформації про застосування лікарського засобу, затвердженої відповідно до нормативних вимог рекомендованих ВООЗ	До реєстраційного посвідчення № _____ від _____
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------

ОСНОВНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРИЗНАЧЕННЯ

Ці основні відомості не включають всю інформацію, необхідну для безпечного та ефективного використання абакавіру сульфату і ламівудину. Див. повну інформацію про призначення абакавіру сульфату і ламівудину.

Абакавіру сульфат та Ламівудину таблетки для пероральної суспензії 60 мг/30 мг

ПОПЕРЕДЖЕННЯ: РИЗИК РЕАКЦІЙ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ, ЛАКТОАЦИДОЗ, ВАЖКА ГЕПАТОМЕГАЛІЯ І ЗАГОСТРЕННЯ ГЕПАТИТУ

Див. найважливіші застереження у Повній інформації про призначення.

- Серйозні, а іноді смертельні реакції гіперчутливості пов'язані з препаратами, що містять абакавір (5.1)
- Гіперчутливість до абакавіру - мультиорганний клінічний синдром. (5.1)
- Пацієнти, які мають алель HLA-B*5701, мають високий ризик виникнення реакції гіперчутливості на абакавір. (5.1)
- Припинити абакавір сульфат і ламівудин, одразу при виникненні підозр на реакцію гіперчутливості. Незалежно від статусу HLA-B * 5701, завжди припинити абакавіру сульфат і ламівудин, якщо не виключається гіперчутливість, навіть якщо можливі інші діагнози. (5.1)
- При виникненні реакції гіперчутливості на абакавір, НІКОЛИ не перепризначати абакавіру сульфат і ламівудин або будь-який інший препарат, що містить абакавір. (5.1)
- При використанні нуклеозидних аналогів реєструвались лактоацидоз та важка гепатомегалія зі стеатозом, включаючи смертельні випадки. (5.2)
- У пацієнтів, коінфікованих вірусом гепатиту В (ВГВ) та вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ-1), були зареєстровані серйозні загострення гепатиту В і внаслідок чого припинено ламівудин, компонент абакавіру сульфату і ламівудину. Контролювати функцію печінки у цих пацієнтів та, якщо це необхідно, розпочати терапію гепатиту В. (5.3)

ПОКАЗАННЯ І ВИКОРИСТАННЯ

Абакавіру сульфату та ламівудину, комбінація абакавіру і ламівудину, аналогові нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ-1, призначаються в комбінації з іншими антиретровірусними препаратами для лікування інфекції ВІЛ-1. (1)

ДОЗУВАННЯ І ВВЕДЕННЯ

- Керівництво з лікарських засобів та Попереджувальну картку необхідно відпускати з кожним новим рецептом та поповненням. (2)
- Пацієнти з 3 місяців і старше: дозування має базуватися на вазі тіла (2.2)
- Не призначати пацієнтам, які потребують регулювання дозування, або пацієнтам з порушеннями функції печінки. (2.2)

ФОРМИ ДОЗУВАННЯ ТА МІЦНІСТЬ

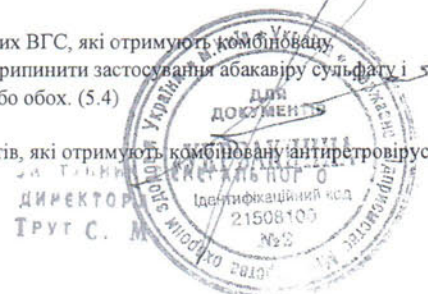
Таблетки для пероральної суспензії містять 60 мг абакавіру та 30 мг ламівудину. (3)

ПРОТИПОКАЗАННЯ

- Реєструвалась гіперчутливість до абакавіру або будь-якого іншого компонента продукту. (4, 5.1)
- Печінкова недостатність. (4)

ПОПЕРЕДЖЕННЯ І ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

- Ознайомтеся з інформацією про наступне: попередження гіперчутливості, лактоацидоз, тяжка гепатомегалія та тяжкі загострення гепатиту В. (5.1, 5.2, 5.3).
- Декомпенсація печінки, іноді смертельна, спостерігається у пацієнтів із ВІЛ-1, коінфікованих ВГС, які отримують комбіновану антиретровірусну терапію та інтерферон альфа з або без рибавіріну. Медично доцільним є припинити застосування абакавіру сульфату і ламівудину та розглянути зменшення дози або припинення інтерферону альфа, рибавіріну або обох. (5.4)
- Синдром імунного відновлення (5.5) та перерозподіл/накопичення жиру в організмі пацієнтів, які отримують комбіновану антиретровірусну терапію. (5.6)



- Абакавіру сульфат і ламівудин не слід вводити разом з іншими препаратами, що містять ламівудин або зидовудин, або з препаратами, що містять емтрицитабін. (5.8)
- Панкреатит: використовуйте з обережністю у дітей з анамнезом панкреатиту або іншими вагомими факторами ризику панкреатиту. Клінічно доцільним є припинити лікування. (5.9)

ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ

- Найчастіше зареєстровані побічні реакції, принаймні помірної інтенсивності (частота > 5%) у клінічному дослідженні дорослих з ВІЛ-1, були: гіперчутливість до ліків, безсоння, депресія/депресивний настрій, головний біль/мігрень, втома/нездужання, запаморочення/обморок, нудота і діарея. (6.1)
- Абакавір: Найчастіше зареєстровані побічні реакції, принаймні середньої інтенсивності (поширеність \geq 5%) у дитячих клінічних дослідженнях ВІЛ-1, включали гарячку та/або озноб, нудоту та блювоту, висипання на шкірі та інфекції вуха/носа/горла (6.1)
- Ламівудин: найчастіше зареєстровані побічні реакції (захворюваність \geq 15%) у дітей були гарячка та кашель (6.1)

Щоб повідомити про ПІДОЗРЮВАНІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ, зверніться до Ципла ЛТД за номером 91-22-2578 7825 або FDA за номером 1-800-FDA-1088 або www.fda.gov/medwatch.

ЛІКАРСЬКІ ВЗАЄМОДІЇ

- Етанол: зменшує елімінацію абакавіру. (7.2)
- Метадон: Невеликій кількості хворих може знадобитися збільшення дози метадону. (7.4)

Див. 17 Інформацію для консультацій пацієнтів та Керівництво з лікарських засобів.

Затверджено: травень 2011 р.

ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО ПРИЗНАЧЕННЯ: ЗМІСТ *

ПОПЕРЕДЖЕННЯ: РИЗИК РЕАКЦІЙ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ, ЛАКТОАЦИДОЗ, ТЯЖКА ГЕПАТОМЕГАЛІЯ І ЗАГОСТРЕННЯ ГЕПАТИТУ В

1 ПОКАЗАННЯ І ВИКОРИСТАННЯ

2 ДОЗУВАННЯ ТА ВВЕДЕННЯ

2.1 Діти

2.2 Регулювання дозування

3 ФОРМИ ДОЗУВАННЯ ТА МІЦНІСТЬ

4 ПРОТИПОКАЗАННЯ

5 ПОПЕРЕДЖЕННЯ І ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

5.1 Реакція гіперчутливості

5.2. Лактоацидоз та тяжка гепатомегалія при стеатозі

5.3 Пацієнти з ВІЛ-1, коінфіковані вірусом гепатиту В

5.4. Використання з режимами на основі інтерферону та рибавіріну

5.5 Синдром імунної реконституції

5.6. Перерозподіл жиру

5.7 Інфаркт міокарда

5.8. Використовувати з іншими продуктами, що містять абакавір, ламівудин та/або емтрицитабін

5.9 Панкреатит

6 ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ

6.1 Досвід клінічних випробувань

6.2. Постмаркетинговий досвід

7 ЛІКАРСЬКІ ВЗАЄМОДІЇ



- 7.2. Режими на базі інтерферону та рибавіріну
- 7.3. Метадон
- 7.4. Триметоприм/сульфаметоксазол (ТМП / СМХ)
- 8 ВИКОРИСТАННЯ ОКРЕМИМИ ГРУПАМИ НАСЕЛЕННЯ
- 8.1 Вагітність
- 8.3 Грудне вигодовування
- 8.4. Застосування у дітей
- 8.5 Застосування у людей похилого віку
- 8.6 Пацієнти з порушенням функції нирок
- 8.7 Пацієнти з порушенням печінкової функції
- 10 ГОЛОВНЕ
- 11 ОПИС
- 12 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ
- 12.1 Механізм дії
- 12.3 Фармакокінетика
- 12.4 Мікробіологія
- 13 НЕКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ
- 13.1 Канцерогенез, мутагенез, порушення збудливості
- 13.2 Токсикологія та/або фармакологія у тварин
- 14 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
- 14.1 У дорослих
- 14.2 У дітей
- 15 ПОСИЛАННЯ
- 16 СПОСІБ ПОСТАЧАННЯ/ЗБЕРІГАННЯ І УТРИМАННЯ
- 17 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТАЦІЙ ПАЦІЄНТІВ

* Розділи або підрозділи, опущені у повній інформації про призначення, не зазначаються

ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО ПРИЗНАЧЕННЯ

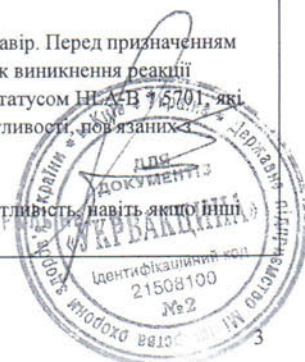
ПОПЕРЕДЖЕННЯ: РИЗИК РЕАКЦІЙ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ, ЛАКТОАЦИДОЗ, ТЯЖКА ГЕПАТОМЕГАЛІЯ І ЗАГОСТРЕННЯ ГЕПАТИТУ В

РЕАКЦІЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ: сульфат абакавіру, компонент абакавіру сульфат і ламівудин таблеток для перорального застосування, пов'язується із серйозними а іноді й смертельними реакціями гіперчутливості. Гіперчутливість до абакавіру є поліорганичним клінічним синдромом, який зазвичай характеризується ознаками або симптомами 2 або більших з таких груп: (1) лихоманка, (2) кропив'янка, (3) шлункові (включаючи нудоту, блювоту, діарею, або біль у животі), (4) конституційні (в тому числі загальне нездужання, втому або хворобливість) і (5) респіраторні (в тому числі задишка, кашель, або фарингіт). Припинити абакавір і ламівудін одразу після виникнення підозр на реакцію гіперчутливості.

Пацієнти, які мають HLA-B * 5701 алель, несуть високий ризик щодо виникнення реакції гіперчутливості на абакавір. Перед призначенням терапії абакавіром, рекомендується скринінг на HA HLA-B * 5701 алель; встановлено, що цей підхід знижує ризик виникнення реакції гіперчутливості. Скринінг також рекомендується перед перепризначенням абакавіру пацієнтам з невизначеним статусом HLA-B * 5701, які раніше застосовували абакавір. HLA-B * 5701-негативні пацієнти можуть страждати на розвиток реакцій гіперчутливості, пов'язаних з абакавіром; тим не менш, ці випадки трапляються значно рідше, ніж у HLA-B * 5701-позитивних пацієнтів.

Незалежно від HLA-B * 5701 статусу, завжди припинити абакавір і ламівудин, якщо не можна виключити гіперчутливість, навіть якщо інші діагнози можливі.

ДИРЕКТОРА
ГРУП С. М.



ПІСЛЯ виникнення реакції гіперчутливості на абакавір, ніколи не перепризначати абакавір і ламівудин АБО БУДЬ-ЯКІ ІНШІ абакавір-МІСТКІ препарати, тому що більш серйозні симптоми можуть виникнути протягом декількох годин і можуть включати до себе небезпечну для життя гіпотензію та смерть.

Перепризначення абакавіру і ламівудину АБО будь-якого ІНшого абакавір-місткого препарату, навіть у пацієнтів, які не мають ВІЯвленої історії або невизнаних симптомів гіперчутливості до терапії абакавіром, може привести до серйозних або смертельних наслідків реакції гіперчутливості. ТАКІ РЕАКЦІЇ МОЖУТЬ виникнути протягом годин (див. ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАСТЕРЕЖЕННЯ (5.1)).

Лактоацидоз та тяжка гепатомегалія: Лактоацидоз та тяжка гепатомегалія СО стеатозом, У ТОМУ ЧИСЛІ зі смертельними наслідками, були зареєстровані при використанні аналогів нуклеозидів окремо або в комбінації, включаючи абакавір, ламівудин та інші антиретровірусні препарати [см. Попередження і застереження (5.2)].

Загострення гепатиту В: тяжкі загострення гепатиту В були зареєстровані у пацієнтів інфікованих вірусом імунодефіцитом людини (ВІЛ-1), коінфікованих вірусом гепатиту В (ВГВ), які припинили ламівудин, який є одним з компонентів абакавіру та ламівудин. Необхідно ретельно спостерігати за функцією ПЕЧІНКИ з клінічними та лабораторними спостереженнями принаймні кілька місяців у пацієнтів, які припинили абакавір і ламівудин, і коінфіковані ВІЛ-1/ВГВ. У відповідних випадках, може бути ініційована терапія проти гепатиту В (див. Попередження та застереження (5.3)).

1 ПОКАЗАННЯ ТА ВИКОРИСТАННЯ

Абакавіру сульфат і ламівудин таблетки для перорального застосування у комбінації з іншими антиретровірусними препаратами призначаються для лікування інфекції ВІЛ-1.

Додаткова важлива інформація щодо використання абакавіру сульфату і ламівудину для лікування інфекції ВІЛ-1:

- Абакавіру сульфат і ламівудин є одним з багатьох препаратів, що містять абакавір. Перед тим, як розпочати приймання абакавіру сульфату і ламівудину, переглянути історію хвороби до контакту з будь-яким препаратом, що містить абакавір, щоб уникнути повторного введення пацієнту з анамнестичною гіперчутливістю до абакавіру [див. Попередження та застереження (5.1), Побічні ефекти (6)].
- Рекомендовано використовувати абакавіру сульфат і ламівудин таблетки для перорального застосування як частину потрійного режиму введення препарату з антиретровірусними агентами з різних фармакологічних класів, але не з іншими нуклеозидними/нуклеотидними інгібіторами зворотної транскриптази.

2 ДОЗУВАННЯ ТА ВВЕДЕННЯ

- Керівництво з лікарських засобів та попереджувальну картку необхідно відпускати з кожним новим рецептом та поповненням. (2)
- Приймати абакавір і ламівудин натщесерце.

2.1 Діти

Рекомендована пероральна доза абакавіру сульфату і ламівудину у ВІЛ-1-інфікованих дітей віком від 3 місяців і більше - це абакавір по 8 мг/кг двічі на день (максимум 300 мг двічі на день) та ламівудин 4 мг/кг двічі на день (максимум 150 мг двічі на день) у комбінації з іншими антиретровірусними препаратами, як наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Рекомендації щодо дозування абакавіру сульфат і ламівудин таблеток для дітей

Вага (кг)	Режим дозування з використанням оцінених абакавіру сульфат та ламівудин таблеток для перорального споживання, 60 мг/30 мг		Повна денна доза (мг)
	Доза до обіду (мг)	Доза після обіду (мг)	
5	½ таблетки (30 мг А/15 мг L)	1 таблетка (60 мг А/30 мг L)	90А/45L
6 - < 9	1 таблетка (60 мг А/30 мг L)	1 таблетка (60 мг А/30 мг L)	120А/60L
9 - < 12	1.5 таблетки (90 мг А/45 мг L)	1.5 таблетки (90 мг А/45 мг L)	180А/90L
12 - < 17	2 таблетки (120 мг А/60 мг L)	2 таблетки (120 мг А/60 мг L)	240А/120L
17 - < 20	2.5 таблетки (150 мг А/75 мг L)	2.5 таблетки (150 мг А/75 мг L)	300А/150L
20 - < 25	3 таблетки (180 мг А/90 мг L)	3 таблетки (180 мг А/90 мг L)	360А/180L
25 - < 29	3.5 таблетки (210 мг А/105 мг L)	3.5 таблетки (210 мг А/105 мг L)	420А/210L
29 - < 35	4 таблетки (240 мг А/120 мг L)	4 таблетки (240 мг А/120 мг L)	480А/240L
≥35	5 таблеток (300 мг А/150 мг L) ^а	5 таблеток (300 мг А/150 мг L) ^а	600А/300L

А = абакавір сульфат; L = ламівудин

^а = Для рекомендованих доз абакавіру 300 мг двічі на день та ламівудину 150 мг двічі на день (максимальна добова доза для дорослих), можна використовувати препарати для дорослих (абакавір 300 мг таблетки та 150 мг ламівудин).

Метод підготовки

Для дітей, які не можуть проковтнути таблетки, можна використовувати наступну процедуру:



1. Помістити таблетку(ки) в контейнер та додати дві чайні ложки (10 мл) питної води на таблетку.
2. Потрясти контейнер до того, як таблетка (ки) розпадеться на фракції, достатньо маленькі, щоб дитина змогла проковтнути. Можна використовувати ложку для подріблення фракцій, якщо це необхідно.
3. Випити суміш протягом 1 години.
4. Промити контейнер додатковою невеликою кількістю води та випити вміст, щоб переконатись, що введена вся доза.

НЕ ЗМІШУВАТИ АБАКАВІРУ СУЛЬФАТ І ЛАМІВУДИН ТАБЛЕТКИ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ З БУДЬ-ЯКОЮ ІНШОЮ РІДИНОЮ, НІЖ ВОДА.

2.2 Регулювання дозування

Оскільки абакавіру сульфат і ламівудин таблетки для перорального застосування є комбінацією фіксованих доз, їх не слід призначати:

- пацієнтам, які потребують регулювання дозування, такі як ті, що мають кліренс креатиніну <50 мл/хв.
- пацієнтам з порушеннями функції печінки.

3 ФОРМА ТА СТРУКТУРИ ДОЗИ

Абакавіру сульфат і ламівудин таблетки для перорального застосування містять 60 мг абакавіру у вигляді абакавіру сульфату та 30 мг ламівудину. Таблетки ранжовані, білого або білового кольору, у формі капсули, двоопуклі та без покриття, з центральним прорізом на одній стороні та тисненням "С", з іншого боку.

4 ПРОТИПОКАЗАННЯ

Абакавіру сульфат і ламівудин таблетки для перорального застосування протипоказані пацієнтам з:

- раніше встановленою гіперчутливістю до абакавіру або до будь-якого іншого компонента препарату.

Ніколи не перепризначати абакавір і ламівудин або будь-який інший препарат, що містить абакавір, після реакції гіперчутливості на абакавір незалежно від статусу HLA-B * 5701 [див. ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАСТЕРЕЖЕННЯ (5.1), ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ (6)].

- печінкова недостатність [див. Використання в окремих групах (8.7)].

5 ПОПЕРЕДЖЕННЯ І ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

5.1 Реакція гіперчутливості

Серйозні, а іноді й смертельні реакції гіперчутливості пов'язуються з абакавіром, ламівудином та іншими препаратами, що містять абакавір. Пацієнти, які мають аллель HLA-B * 5701, мають високий ризик виникнення реакції гіперчутливості на абакавір. Перед початком терапії абакавіром рекомендується проводити скринінг на аллель HLA-B * 5701; Було встановлено, що цей підхід зменшує ризик реакції гіперчутливості. Скринінг також рекомендується перед повторним призначенням абакавіру у пацієнтів з невідомим статусом HLA-B*5701, які раніше приймали абакавір. Для HLA-B*5701-позитивних пацієнтів лікування абакавіромістким режимом не рекомендується, і його слід розглядати лише за умови суворого медичного нагляду та у виняткових випадках, коли потенційна користь перевищує ризик.

HLA-B*5701-негативні пацієнти можуть страждати на розвиток реакції гіперчутливості до абакавіру. Однак, це відбувається набагато рідше, ніж у HLA-B*5701-позитивних пацієнтів. Незалежно від статусу HLA-B*5701, завжди припиняти використання абакавіру та ламівудину, якщо не можна виключити підвищену чутливість, навіть якщо можливі інші діагнози.

Нижче наведено важливу інформацію про ознаки та симптоми гіперчутливості, а також про клінічне лікування.

Ознаки та симптоми гіперчутливості: Гіперчутливість до абакавіру - це мультіорганний клінічний синдром, який зазвичай характеризується ознаками або симптомами з двох або більше наступних груп:

Група 1: Лихоманка

Група 2: Висип

Група 3: Шлунково-кишковий тракт (у тому числі нудота, блювота, діарея або біль у животі)

Група 4: Конституційна (у тому числі генералізоване нездужання, втома або хворобливість)

Група 5: Дихальна система (включаючи задишку, кашель або фарингіт).

Гіперчутливість до абакавіру у наслідок однієї ознаки або симптому встановлюється нечасто.

У 9 клінічних випробуваннях (діапазон: від 2% до 9%) з прийомом на облік з листопада 1999 року по лютий 2002 року рівень гіперчутливості до абакавіру був зареєстрований приблизно у 8% з 2,670 пацієнтів (n = 206). Дані про час і початок симптомів підозри на гіперчутливість зібрані на модулі збору деталізованих даних. Частоти симптомів показані на Рисунок 1. Симптоми зазвичай з'являються протягом перших 6 тижнів лікування абакавіром, хоча реакція може виникати в будь-який момент під час терапії. Середній час початку захворювання становив 9 днів; 89% з'явилися протягом перших 6 тижнів; 95% пацієнтів повідомили про симптоми з двох або більше з перелічених вище 5 груп.



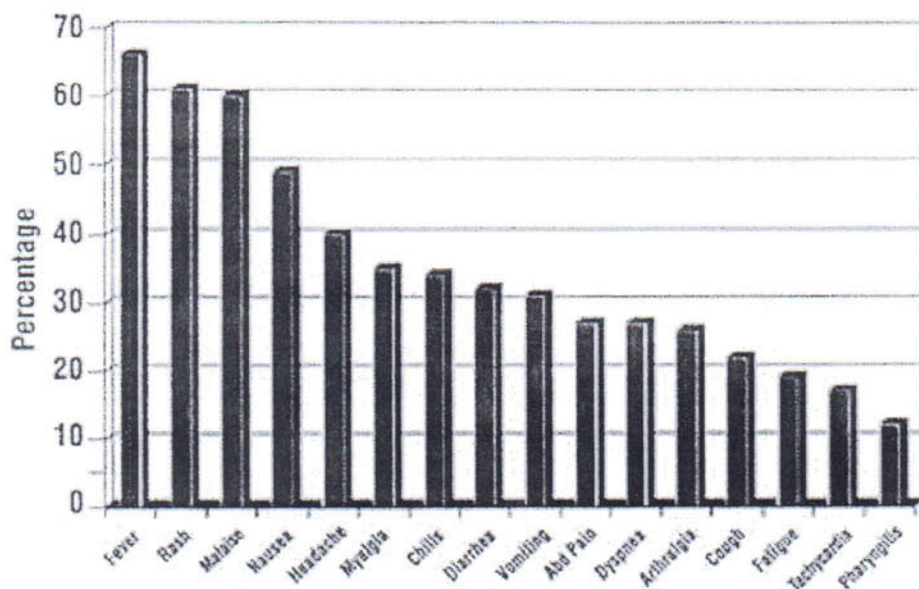


Рисунок 1: Симптоми, пов'язані з підвищеною чутливістю, зареєстровані з частотою > 10% клінічних випробувань (n = 206 пацієнтів)

Інші менш поширені ознаки та симптоми гіперчутливості включають летаргію, міоліз, набряк, ненормальні судинні рентгенологічні дані (переважно інфільтрати, які можуть бути локалізованими) та парестезію. Анафілаксія, печінкова недостатність, ниркова недостатність, гіпотензія, респіраторний дистрес синдром дорослих, дихальна недостатність та смерть настають у зв'язку з реакціями гіперчутливості. У одному дослідженні 4 пацієнта (11%), які отримували абакавір по 600 мг один раз на добу, зазнали гіпотензії при реакції гіперчутливості у порівнянні з 0 пацієнтами, які отримували абакавір по 300 мг двічі на день. Фізичні ознаки, пов'язані з підвищеною чутливістю до абакавіру у деяких пацієнтів, включають лімфаденопатію, ураження слизової оболонки (кон'юнктивіт та виразки рота) та висип. Висип зазвичай з'являється макулопапулярний або уртикарський, але може бути змінним за зовнішнім виглядом. Повідомлялось про мультиформну еритему. Реакції гіперчутливості відбулись без висипу.

Лабораторні аномалії, пов'язані з підвищеною чутливістю до абакавіру, у деяких пацієнтів включають підвищені тести на функцію печінки, підвищену креатинфосфокіназу, підвищений креатинін і лімфопенію.

Клінічне лікування гіперчутливості:

Припинити абакавір і ламівудин, як тільки виникають підозри на реакцію гіперчутливості. Щоб мінімізувати ризик загрозової для життя реакції гіперчутливості, завжди припиняти абакавір і ламівудин, якщо неможливо виключити гіперчутливість, навіть якщо можливі інші діагнози (наприклад, гострі респіраторні захворювання, такі як пневмонія, бронхіт, фарингіт або грип, гастроентерит; або реакції на інші ліки).

Після реакції гіперчутливості на абакавір, НІКОЛИ не перепризначати абакавір і ламівудин або будь-який інший препарат, що містить абакавір, тому що більш серйозні симптоми можуть виникнути протягом декількох годин і можуть включати в себе небезпечну для життя гіпотензію та смерть.

Якщо терапію абакавіром і ламівудином припиняють з інших причин, ніж симптоми гіперчутливості, і якщо розглядається реініціація абакавіру і ламівудину або будь-якого іншого абакавіро-місткого препарату, необхідно ретельно оцінити причину припинення абакавіру та ламівудину, щоб гарантувати, що у пацієнта не було симптомів реакції гіперчутливості. Якщо пацієнт статус HLA-B * 5701 невідомий, рекомендується скринінг на алель до реініціації абакавіру і ламівудину.

Якщо гіперчутливість не може бути виключена, НЕ перепризначати абакавір і ламівудин або будь-який інший абакавір-місткий препарат. Навіть у відсутності HLA-B*5701 алелі, важливо остаточно припинити абакавір і не випробувати абакавір знову, якщо реакція гіперчутливості не може бути виключена на підставі клінічних даних, у зв'язку з потенціалом важкої або навіть смертельної реакції.

Якщо симптоми, що відповідають гіперчутливості, не виявляються, повторне введення може проводитись при постійному контролі симптомів реакції гіперчутливості. Переконайтеся, що пацієнти знають, що алергічна реакція може статися у зв'язку з абакавіром і ламівудином або будь-який інший препарат містить абакавір, і що перепризначення абакавіру і ламівудину або введення будь-яких інших абакавір-містких препаратів повинно здійснюватися тільки в умовах, коли медична допомога є легкодоступною пацієнтам або іншим.

Фактор ризику: алель HLA-B * 5701: дослідження показали, що корекція алелі HLA-B * 5701 пов'язана з суттєвим збільшенням ризику реакції гіперчутливості на абакавір. CNA106030 (PREDICT-1), рандомізоване подвійно-сліпе дослідження, оцінювало клінічну користь передбачуваного скринінгу HLA-B * 5701 на частоту реакції гіперчутливості абакавіру у дорослих, інфікованих ВІЛ-1 без абакавіру (n = 1650). У цьому дослідженні використання попередньо-терапевтичного скринінгу для алелі HLA-B * 5701 та виключення суб'єктів з цієї алеллю знижує частоту клінічно підозрюваних реакцій гіперчутливості абакавіру з 7,8% (66/847) до 3,4% (27/803). На підставі цього дослідження, за оцінками, у 61% хворих із алеллю HLA-B * 5701 розвиватиметься клінічно підозрювана реакція гіперчутливості під час лікування абакавіром порівняно з 4% пацієнтів, які не мають HLA-B * 5701 алелю.

Перед початком лікування абакавіром рекомендується проводити скринінг транспортування алелі HLA-B * 5701. Скринінг також рекомендується перед повторним введенням абакавіру пацієнтам з невідомим статусом HLA-B* 5701, які раніше приймали абакавір. Для HLA-B * 5701-позитивних пацієнтів, ініціювання або повторне лікування абакавіром не рекомендується, його слід розглядати лише за умови суворого лікарського нагляду та в виняткових випадках, коли потенційна користь перевищує ризик.



Тестування на шкірі використовується як інструмент дослідження, і його не слід використовувати для здійснення клінічної діагностики гіперчутливості абакавіру.

У будь-якого пацієнта, який лікується абакавіром, клінічний діагноз реакції гіперчутливості повинен залишатись основою для прийняття клінічних рішень. Навіть у відсутності HLA-B * 5701, важливо остаточно припинити абакавір і не випробувати абакавір знову, якщо реакція гіперчутливості не може бути виключена на підставі клінічних даних, в зв'язку з потенціалом важкої або навіть смертельної реакції.

5.2 Лактоацидоз/тяжка гепатомегалія при стеатозі

Інфекції лактоацидозу та тяжкої гепатомегалії при стеатозі, у тому числі із смертельними наслідками, були зареєстровані при використанні аналогів нуклеозидів окремо або в комбінації, включаючи абакавіру сульфат і ламівудин та інші антиретровірусні препарати.

Більшість з цих випадків траплялись із жінками. Ожиріння та тривалий вплив нуклеозидів можуть бути факторами ризику. Особливу обережність слід вживати при введенні абакавіру та ламівудину будь-якому пацієнту з відомими факторами ризику захворювання печінки; Однак випадки захворювання також повідомляються у пацієнтів з невідомими факторами ризику. Лікування абакавіром і ламівудином слід припинити у будь-якого пацієнта, у якого розвиваються клінічні або лабораторні ознаки, що свідчать про лактоацидоз або виражену гепатотоксичність (що може включати гепатомегалію та стеатоз навіть за відсутності виражених підвищень трансаміназ).

5.3 Пацієнти з коінфекцією вірусу ВІЛ-1 та гепатиту В

Пост-лікування загострення гепатиту: у клінічних випробуваннях у пацієнтів, не інфікованих ВІЛ-інфекцією, які отримували ламівудин для лікування хронічного гепатиту В, клінічні та лабораторні ознаки загострення гепатиту виникали після припинення ламівудину. Ці загострення виявлялись, в першу чергу, за рахунок сироваткового підвищення АЛТ, крім повторного виникнення ДНК ВГВ. Хоча більшість подій, як виявляється, не набули розвитку, випадки смертності реєструвались в деяких випадках. Подібні події реєструвались у постмаркетинговому періоді після зміни схем терапії ВІЛ-1, що містять ламівудин, на режими, що не містять ламівудин, у пацієнтів, інфікованих як ВІЛ-1, так і ВГВ. Причинний зв'язок із припиненням лікування ламівудином невідомий. Пацієнтів слід ретельно контролювати як з клінічними, так і з лабораторними спостереженнями принаймні протягом декількох місяців після припинення лікування. Існує недостатньо доказів, щоб визначити, чи повторне ініціювання ламівудину змінює хід посилення загострень гепатиту після лікування.

Виникнення ламівудин-резистентного ВГВ: безпека та ефективність ламівудину не встановлені для лікування хронічного гепатиту В у хворих, які інфіковані ВІЛ-1 та ВГВ. У пацієнтів, не інфікованих ВІЛ-1, які проходили терапію ламівудином при хронічному гепатиті В, виявлявся ламівудин-резистентний ВГВ пов'язаний зі зниженням реакції на лікування (див. Повну інформацію про призначення препарату ЕППВІР-ВГВ (ламівудин) для отримання додаткових даних). Також спостерігається виникнення варіантів вірусу гепатиту В, пов'язаних з резистентністю до ламівудину, у пацієнтів з ВІЛ-1, які одержували ламівудин-місткі антиретровірусні схеми за наявності одночасної інфекції на вірус гепатиту В.

5.4 Використання з режимами на основі інтерферону та рибавіріну

Дослідження *in vitro* показали, що рибавірин може зменшити фосфорилування піримідинових аналогів нуклеозидів, таких як ламівудин, компонент абакавіру сульфат і ламівудин таблеток. Хоча доказів фармакокінетичної або фармакодинамічної взаємодії (наприклад, втрату вірусологічної супресії ВІЛ-1/ВГС) не помічено при спільному введенні рибавіріну з ламівудином пацієнтам з ВІЛ-1, коінфікованим ВГС [см. клінічну фармакологію (12,3)]. Декомпенсація печінки (у деяких випадках - зі смертельним результатом) відбувалася у пацієнтів з ВІЛ-1, коінфікованих ВГС, які отримують комбіновану антиретровірусну терапію проти ВІЛ-1 та інтерферон альфа з або без рибавіріну. У пацієнтів, які отримують інтерферон альфа з рибавірином і абакавір з ламівудином або без нього, слід ретельно контролювати пов'язані з лікуванням токсичності, особливо печінкову декомпенсацію. Припинення абакавіру і ламівудину слід вважати доцільним з медичної точки зору. Також необхідно розглянути зниження дози або припинення інтерферону альфа, рибавіріну, або обох, якщо спостерігається погіршення клінічної токсичності, в тому числі печінкова декомпенсація (наприклад, Чайлд-П'ю > 6) (див повну інформацію про призначення інтерферону і рибавіріну).

5.5 Синдром імунного відновлення

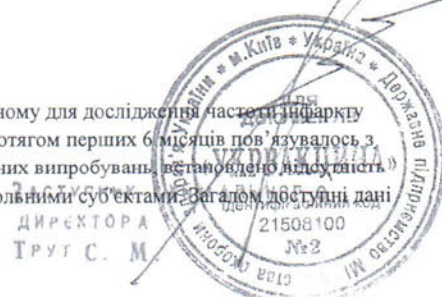
У пацієнтів, які отримували комбіновану антиретровірусну терапію, включаючи абакавір та ламівудин, реєструвався синдром імунного відновлення. У початковій фазі комбінованої антиретровірусної терапії у пацієнтів, у яких реагує імунна система, може розвинути запальна реакція на неідентифіковані або залишкові опортуністичні інфекції (такі, як інфекція *Mycobacterium avium*, цитомегаловірус, пневмонія *jirovecii* (PCP) та туберкульоз), які можуть вимагати подальшої оцінки і лікування.

5.6 Перерозподіл жиру

У пацієнтів, які отримували антиретровірусну терапію, спостерігались перерозподіл/накопичення жиру в організмі, включаючи центральне ожиріння, збільшення дорсо-цервікального жиру ("бичачий горб"), периферійні втрати жиру, втрати жиру на обличчі, збільшення грудей та "кушингоїдний вигляд". Механізм і довгострокові наслідки цих процесів в даний час невідомі. Причинно-наслідкового зв'язку не встановлено.

5.7 Інфаркт міокарда

В опублікованому перспективному, спостережному епідеміологічному дослідженні, призначеному для дослідження частоти інфаркту міокарда у пацієнтів з комбінованою антиретровірусною терапією, використанню абакавіру протягом перших 6 місяців пов'язувалось з підвищеним ризиком інфаркту міокарда (ІМ)¹. У спонсорському комбінованому аналізі клінічних випробувань, встановлено відсутність надмірного ризику інфаркту міокарда у суб'єктів, що приймали абакавір, у порівнянні з контрольними суб'єктами. Загалом доступні дані вибірки спостережень та клінічних випробувань не є остаточними.



Як запобіжний захід при призначенні антиретровірусної терапії, що включає абакавір, слід враховувати загальний ризик ішемічної хвороби серця та при вжитті заходів, спрямованих на мінімізацію всіх факторів ризику (наприклад, гіпертонія, гіперліпідемія, цукровий діабет та куріння).

5.8 Застосування з іншими препаратами, що містять абакавір, ламівудин та/або емтрицитабін

Таблетки абакавіру сульфату та ламівудину для пероральної суспензії містять фіксовані дози 2 нуклеозидних аналогів, абакавіру та ламівудину, і не слід вводити одночасно з іншими препаратами, що містять абакавір та/або ламівудин, включаючи ЗІАГЕН® (абакавір сульфат), ЕППВІР® та ЕППВІР®-В (ламівудин), КОМБІВІР® (ламівудин і зидовудин), ЕПЗИКОМ® (сульфат абакавір і ламівудин), ТРИЗИВІР [сульфат абакавіру, ламівудин та зидовудин], або емтрицитабін-місткі продукти, в тому числі АТРІПЛА® (ефавіренз, емтрицитабін, і тенофовір дізопроксілфумарат), ЕМТРИВА® (емтрицитабін) або ТРУВАДА (емтрицитабін і тенофовір дізопроксілфумарат).

5.9 Панкреатит

У дітей з історією терапії антиретровірусними нуклеозидами, історією панкреатиту або іншими значними факторами ризику розвитку панкреатиту, ламівудин слід використовувати з обережністю. Лікування ламівудином, компонентом абакавіру сульфату і ламівудину, слід негайно припинити, якщо з'являються клінічні ознаки, симптоми або лабораторні порушення, що свідчать про панкреатит [див. Побічні ефекти (6.1)].

6 ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ

Наступні побічні ефекти більш детально обговорюються в інших розділах інструкції:

- Тяжка та іноді смертельна реакція гіперчутливості. В одному з досліджень, доза абакавіру один раз на день пов'язувалась з більш тяжкими реакціями гіперчутливості [см. Найважливіші попередження, Попередження і застереження (5.1)].
- Лактоацидоз і тяжка гепатомегалія [см. Найважливіші попередження, Попередження і застереження (5.2)].
- Загострення гепатиту В [Найважливіші попередження, Попередження і застереження (5.3)].
- Декомпенсація печінки у пацієнтів, котрі інфіковані ВІЛ-1 та гепатитом С [див. Попередження і застереження (5.4)].
- Синдром імунного відновлення (див. Попередження і застереження (5.5)).
- Перерозподіл жиру [див. Попередження і застереження (5.6)].
- Інфаркт міокарда [див. Попередження і застереження (5.7)].
- Панкреатит [див. Попередження і застереження (5.9)].

6.1 Досвід клінічних випробувань

Оскільки клінічні дослідження проводяться в дуже різних умовах, частота побічних ефектів, що спостерігається при клінічних дослідженнях одного препарату, не може бути прямо порівняна з показниками в клінічних дослідженнях іншого препарату і може не відображати показники, що спостерігаються в клінічній практиці.

Абакавір і ламівудин

Дорослі: лікування у дорослих, що раніше не проходили терапію: клінічні побічні ефекти, що виникають при лікуванні (оцінені дослідником як помірні або важкі) з частотою $\geq 5\%$ під час терапії абакавіром 600 мг один раз на день або абакавіром 300 мг двічі на день, обидва - у комбінації з ламівудуном 300 мг один раз на добу та ефавірензом 600 мг один раз на день, перелічені в Таблиці 2.

Таблиця 2. Побічні реакції (з усіх причин) при найменш помірній інтенсивності (2-4 класи, $\geq 5\%$ частоти) у дорослих, що не мали досвіду терапії (CNA30021) через 48 тижнів лікування

Шкідлива подія	Абакавір 600 мг плюс ламівудин плюс ефавіренз (n = 384)	Абакавір 300 мг плюс ламівудин плюс ефавіренз (n = 386)
Лікарська гіперчутливість ^{аb}	9%	7%
Безсоння	7%	9%
Депресія/пригнічений настрій	7%	7%
Головний біль/мігрень	7%	6%
Втома/нездужання	6%	8%
Запаморочення	6%	6%
Нудота	5%	6%
Діарея	5%	6%
Висип	5%	5%
Пірексія	5%	3%
Біль у животі/гастрит	4%	5%
Аномальні сни	4%	5%
Тривога	3%	5%

^aСуб'єкти, які отримували абакавір по 600 мг один раз на день, зазнали значно більшої частоти серйозних реакцій гіперчутливості лікарських засобів та важкої діареї у порівнянні з тими, хто отримував абакавір по 300 мг двічі на день. П'ять відсотків (5%) пацієнтів, які отримували абакавір по 600 мг один раз на день, мали серйозні реакції гіперчутливості на препарат порівняно з 2% пацієнтів, які отримували абакавір по 300 мг двічі на день. Два відсотка (2%) пацієнтів, які отримували абакавір по 600 мг один раз на день, мали важку діарею, тоді як досліджувані, які отримували абакавір по 300 мг двічі на день, не мали цього.



^bУ багатоцентровому, подвійно-сліпому, контрольованому дослідженні CNA30024 649 дорослих інфікованих ВІЛ-1 були рандомізовані та отримували або абакавір (300 мг двічі на день), ламівудин (150 мг двічі на день), і ефавіренз (600 мг один раз на день) або зидовудин (300 мг двічі на день), ламівудин (150 мг двічі на день) та ефавіренз (600 мг один раз на день). У CNA30024 використовувалось подвійне сліпе визначення підозри на реакції гіперчутливості. Під час сліпих частин дослідження підозра на гіперчутливість до абакавіру зареєстрована у 9% з 324 суб'єктів у групі абакавіру та 3% з 325 осіб у групі зидовудину.

Аномалії лабораторних досліджень: Лабораторними аномаліями, що спостерігалися при клінічних дослідженнях сульфату абакавіру, були анемія, нейтропенія, аномалії функції печінки та підвищення КФК, глюкози в крові та тригліцеридів. Додатковими лабораторними аномаліями, що спостерігалися при клінічних дослідженнях ламівудину, були тромбоцитопенія та підвищений рівень білірубину, амілази та ліпази.

Частоти виникнення лабораторних аномалій між групами лікування в дослідженні CNA30021 були порівнянними.

Абакавір

Діти: пацієнти з досвідом терапії: клінічні побічні ефекти, що виникають при лікуванні (оцінені дослідником як помірні або важкі) при частоті $\geq 5\%$ під час терапії абакавіром по 8 мг/кг двічі на день, ламівудином 4 мг/кг двічі на день і зидовудином 180 мг/м² двічі на день у порівнянні з ламівудином 4 мг/кг двічі на день та зидовудином 180 мг/м² двічі на день з CNA3006 наведені в табл. 3

Таблиця 3. Побічні реакції (з усіх причин) при найменш помірній інтенсивності (2-4 класи, $\geq 5\%$ частоти) у дітей з досвідом терапії (CNA3006) через 16 тижнів лікування

Небажана реакція	Абакавір плюс ламівудин плюс зидовудин (n = 102)	Ламівудин плюс зидовудин (n = 103)
Лихоманка та/або озноб	9%	7%
Нудота і блювота	9%	2%
Висип на шкірі	7%	1%
Інфекції вуха/носа/горла	5%	1%
Пневмонія	4%	5%
Головний біль	1%	5%

Аномалії лабораторних досліджень: у дослідженні CNA3006 спостерігалися анатомічні аномалії (анемія, нейтропенія, аномалії тестування печінки та підвищення КФК) з аналогічними частотами, як у дослідженні дорослих, що не проходили терапію раніше (CNA30024). У деяких дітей, які отримували абакавір (CNA3006), порівняно з дорослими пацієнтами (CNA30024) спостерігалось незначне підвищення рівня глюкози в крові.

Інші несприятливі події: Крім побічних ефектів, перерахованих вище, інші побічні ефекти, що спостерігалися в програмі розширеного доступу для абакавіру, були панкреатит та збільшення GGT.

Ламівудин

Діти: клінічні випробування ВІЛ-1: ламівудин розчин оральний вивчався у 638 дітей від 3 місяців до 18 років у 3 клінічних випробуваннях.

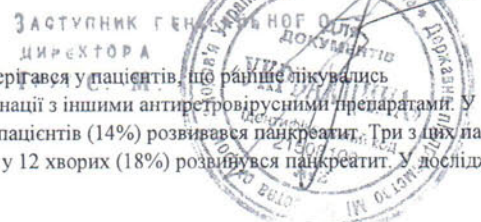
Відібрані клінічні побічні ефекти та фізичні результати з частотою $> 5\%$ під час терапії ламівудин 4 мг / кг двічі на день, плюс зидовудин 160 мг / м² 3 рази на добу в терапевтично-наївних (< 56 днів антиретровірусної терапії) педіатричних хворих наведені в таблиці 4.

Таблиця 4. Відібрані клінічні побічні ефекти та фізичні висновки ($\geq 5\%$ частоти) у дітей у дослідженні ACTG300

Небажана реакція	Ламівудин плюс зидовудин (n = 236)	Діданозин (n = 235)
Гіло як єдине ціле		
Лихоманка	25%	32%
Травлення		
Гепатомегалія	11%	11%
Нудота і блювота	8%	7%
Діарея	8%	6%
Стоматит	6%	12%
Спленомегалія	5%	8%
Дихальна система		
Кашель	15%	18%
Аномальне звучання дихання/хрипи	7%	9%
Вухо, ніс і горло		
Ознаки або симптоми вуха	7%	6%
Виділення або закладання носу	8%	11%
Інші		
Висип на шкірі	12%	14%
Лімфаденопатія	9%	11%

^aВключає біль, виділення, еритему або набряк вуха.

Панкреатит: Панкреатит, у деяких випадках зі смертельними наслідками, спостерігався у пацієнтів, що раніше лікувались антиретровірусними нуклеозидами, які отримували ламівудин окремо або в комбінації з іншими антиретровірусними препаратами. У відкритому дослідженні з дозуванням (A2002) при монотерапії ламівудином у 14 пацієнтів (14%) розвивався панкреатит. Три з цих пацієнтів померли від ускладнень панкреатиту. У другому відкритому дослідженні (A2005) у 12 хворих (18%) розвивався панкреатит. У дослідженні



ACTG300 у 236 пацієнтів, рандомізованих на ламівудин та зидовудин, панкреатит не спостерігався. Панкреатит спостерігався у 1 пацієнта в цьому дослідженні, який відкрито одержав ламівудин у комбінації з зидовудином та ритонавіром після припинення монотерапії диданозином [див. Попередження та застереження (5.9)].

Парестезії та периферичні нейропатії: парестезії та периферичні нейропатії було зареєстровано у 15 пацієнтів (15%) у дослідженні A2002, 6 пацієнтів (9%) у дослідженні A2005, та 2 пацієнтів (<1%) у дослідженні ACTG300.

Відібрані лабораторні аномалії, що спостерігаються у дітей, що раніше не проходили терапію (≤ 56 днів антиретровірусної терапії), перераховані в Таблиці 5.

Таблиця 5. Частоти відібраних лабораторних аномалій ступеню 3-4 у дітей у дослідженні ACTG300

Тест (Порогове значення)	Ламівудин плюс зидовудин	Діданозин
Абсолютний показник нейтрофілів ($<400 / \text{мм}^3$)	8%	3%
Гемоглобін ($<7,0$ г/дл)	4%	2%
Тромбоцити ($<50\ 000/\text{мм}^3$)	1%	3%
ALT (> 10 x ULN)	1%	3%
AST (> 10 x ULN)	2%	4%
Ліпази ($> 2,5$ x ULN)	3%	3%
Загальна амілаза ($> 2,5$ x ULN)	3%	3%

ULN = верхня межа норми.

Новонароджені - Клінічні випробування ВІЛ-1: обмежена короткострокова інформація про безпеку доступна з 2 невеликих неконтрольованих досліджень в Південній Африці новонароджених, які отримували ламівудин з або без зидовудину протягом першого тижня життя від матерів, що отримували терапію починаючи з 38 або 36 тижня вагітності [див. Клінічну фармакологію (12.3)]. Виявлені у цих новонароджених випадки побічних реакцій включали підвищені показники печінкової функції, анемію, діарею, порушення електролітів, гіпоглікемію, жовтяницю та гепатомегалію, висип, респіраторні інфекції та сепсис; 3 новонароджених померли (1 - від гастроентериту з ацидозом і судом, 1 - від травматичного ураження та 1 - з невідомих причин). Були повідомлені ще два випадки несмертельного гастроентериту або діареї, у тому числі 1 з конвульсіями; 1 немовля мало транзиторну ниркову недостатність, пов'язану з дегідратацією. Відсутність контрольованих груп обмежує оцінку причинності, однак слід припустити, що діти, які отримували препарат перинатально, можуть мати ризик побічних ефектів, порівняний з тим, що зареєстрований у дітей та дорослих інфікованих ВІЛ-1, які отримували ламівудин-комбінаційні схеми. Довгострокові наслідки впливу ламівудину на дітей в утробі і немовлят невідомі.

6.2 Постмаркетинговий досвід

Крім побічних ефектів, про які повідомлялося в ході клінічних досліджень, в ході постмаркетингового застосування абакавіру, ламівудину та/або абакавіру та ламівудину виявлено реакції, наведені нижче. Оскільки вони повідомляються добровільно з вибірок населення невідомого розміру, оцінки частоти зробити неможливо. Ці реакції були обрані для включення через їх сумарну вагомість, частоту реєстрування або потенційний причинний зв'язок з абакавіром, ламівудином та/або абакавіром і ламівудином.

Абакавір:

Серцево-судинні захворювання: інфаркт міокарда.

Шкіра: Підозри на синдром Стівена-Джонсона (SJS) і токсичний епідермальний некроліз (TEN) реєструвались у пацієнтів, які отримували абакавір, в основному в комбінації з препаратами, які, як відомо, пов'язані з SJS та TEN, відповідно. Через співпадіння клінічних ознак та симптомів між гіперчутливістю до абакавіру та SJS та TEN та можливістю посилення чутливості декількох препаратів у деяких пацієнтів, акавір слід припинити, і не перезапускати в таких випадках.

Також повідомлялось про мультиформні еритеми при використанні абакавіру.

Абакавір і ламівудин:

Тіло в цілому: перерозподіл/накопичення жиру в організмі [див. ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАСТЕРЕЖЕННЯ (5.6)].

Травневі: стоматит.

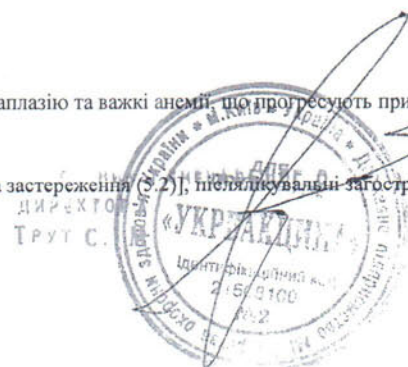
Ендокринні та метаболічні: гіперглікемія.

Загальні: слабкість.

Гемічні та лімфатичні: аластична анемія, анемія (включаючи чисту червону кров'яну аплазію та важкі анемії, що прогресують при терапії), лімфаденопатія, спленомегалія.

Печінка та підшлункова залоза: лактоацидоз та стеатоз печінки [див. Попередження та застереження (5.2)], післяликувальні загострення гепатиту В (див. ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАСТЕРЕЖЕННЯ (5.3)).

Гіперчутливість: реакції чутливості (включаючи анафілаксію), кропив'янка.



Скелетно-м'язові: м'язова слабкість, підвищення КФК, рабдоміоліз.

Нервові: парестезія, периферична нейропатія, судоми.

Дихальна система: аномальні звуки дихання/хрипи.

Шкіра: Алопеція, мультиформна еритема, синдром Стівена-Джонсона.

7 ЛІКАРСЬКІ ВЗАЄМОДІЇ

Дослідження абакавіру сульфат і ламівудин таблеток для орального застосування на взаємодію з лікарськими засобами не проводились [див. Клінічну фармакологію (12.3)].

7.1 Етанол

Абакавір: Абакавір не впливає на фармакокінетичні властивості етанолу. Етанол зменшує знищення абакавіру, що викликає збільшення загальної експозиції [див. Клінічну фармакологію (12.3)].

7.2 Режими, засновані на інтерфероні та рибавіріні

Ламівудин: Не зважаючи на те, що не виявлено доказів фармакокінетичної або фармакодинамічної взаємодії (наприклад, втрату вірусологічної супресії ВІЛ-1/ВГС), при застосуванні рибавіріну разом із ламівудином у пацієнтів з ВІЛ-1, коінфікованих ВГС, мала місце декомпенсація печінки (у деяких випадках із смертельними наслідками) у суб'єктів з ВІЛ-1, коінфікованих ВГС, які отримували комбіновану антиретровірусну терапію для ВІЛ-1 та інтерферон альфа з або без рибавіріну [див. Попередження та застереження (5.4), Клінічна фармакологія (12.3)].

7.3 Метадон

Абакавір: додавання метадону не має клінічно значущого впливу на фармакокінетичні властивості абакавіру. У дослідженні 11 ВІЛ-1-інфікованих суб'єктів, які проходили терапію із застосуванням метадону з абакавіром 600 мг двічі на день (у два рази перевищує дозу, рекомендовану на даний час), рівень кліренсної метадонової проби підвищувався [див. Клінічну фармакологію (12.3)]. Ця зміна не потребує зміни дози метадону у більшості пацієнтів; Проте, для невеликої кількості пацієнтів може бути потрібне збільшення дози метадону.

7.4 Триметоприм/сульфаметоксазол (ТМП/СМХ)

Ламівудин: не має рекомендацій щодо змін доз будь-якого з препаратів [див. Клінічну фармакологію (12.3)]. Відсутні відомості щодо впливу фармакокінетики ламівудину на більш високі дози ТМП/СМХ, такі як ті, що застосовуються для лікування ПХП.

8 ЗАСТОСУВАННЯ В ОКРЕМИХ ГРУПАХ НАСЕЛЕННЯ

8.1 Вагітні

Абакавір і ламівідин: вагітність категорії С. Адекватні та достньо контрольовані дослідження абакавіру та ламівудину у вагітних жінок не проводились. Репродуктивні дослідження абакавіру та ламівудину проводились на тваринах (див. Абакавір і ламівудин нижче). Абакавір і ламівудин слід застосовувати під час вагітності тільки в тому випадку, якщо потенційні переваги перевищують ризики.

Абакавір. Дослідження у вагітних шурів показали, що абакавір переноситься на плод через плаценту. У пащоків у дозі, яка в 35 разів перевищувала експозицію людини, виходячи з АUC, спостерігалась аномалія плода (збільшення випадків водянки плода і скелетні вади розвитку) та токсичність розвитку (зменшення маси тіла плода та зменшення довжини корональної кістки). В окремих дослідженнях щодо фертильності, проведених у шурів, на рівні половини вищезгаданої дози спостерігалась токсичності ембріональних та плодових подій (збільшення резорбції, зменшення маси тіла плода) та токсичності для нащадків (збільшення частоти мертвороджень та зниження маси тіла). У кроликів не спостерігалась токсичність розвитку і збільшення вад розвитку плода при дозах, які у 8,5 разів перевищували експозицію людини при рекомендованій дозі на основі АUC.

Ламівудин. Дослідження у вагітних шурів показали, що ламівудин переноситься на плод через плаценту. Дослідження перорального ламівудину на репродуктивність проведено на щурах і кроликах в дозах, що викликають підвищення рівня у плазмі приблизно до 35 разів вищого за рекомендовану дозу для дорослих ВІЛ-інфікованих. Жодних доказів тератогенності через ламівудин не спостерігалось. Свідчення ранньої ембріолетальності спостерігалось у кроликів при рівні експозиції, подібного до того, що спостерігається в організмі людини, але не було ознак цього ефекту у шурів на рівні експозиції в 35 разів більшої, ніж у людини.

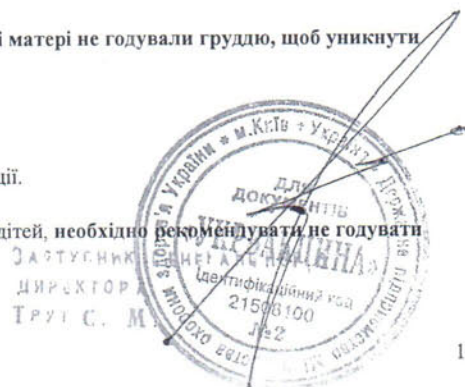
8.2 Годуючі груддю

Центри з контролю і профілактиці захворювань рекомендують, щоб ВІЛ-1-інфіковані матері не годували груддю, щоб уникнути ризику післяпологової передачі ВІЛ-1.

Абакавір: абакавір виділяється в молоко шурів під час лактації.

Ламівудин: ламівудин виводиться в грудне молоко людини і в молоко шурів під час лактації.

Через як потенціальну загрозу передачі ВІЛ-1 так і серйозних побічних реакцій у грудних дітей, необхідно рекомендувати не годувати груддю матерям, які отримують абакавір і ламівудин.



8.3 Застосування у дітей

Абакавір: безпека та ефективність абакавіру перевірена на дітях від 3 місяців до 13 років. Використання абакавіру у цієї вікової групі підтверджується фармакокінетичними дослідженнями і доказами адекватних і добре контрольованих досліджень абакавіру у дорослих і дітей [см. Дозування і введення (2.1), Клінічна фармакологія (12.3), Клінічні дослідження (14.2)].

Ламівудин: Безпека і ефективність ламівудину два рази на день в комбінації з іншими антиретровірусними препаратами, перевірена на дітей від 3 місяців і старше [см. Побічні ефекти (6.1), Клінічна фармакологія (12,3), Клінічні дослідження (14,2)].

8.4 Застосування у людей похилого віку

Клінічні дослідження абакавір і ламівудину не охоплюють достатньої кількості пацієнтів у віці від 65 років і старше, щоб визначити, чи реагують вони по-іншому ніж молоді суб'єкти. Загалом, обрання дози для літнього пацієнта повинно бути обережним, що обумовлене більшою частотою зниження функції печінки, нирок або серця, супутніх хвороб, або терапією іншими лікарськими засобами [см. Дозування і введення (2.2), використання в окремих групах населення (8.6, 8.7)].

8.5 Пацієнти з порушенням функції нирок

Абакавір і ламівудин таблетки для перорального застосування не рекомендуються для пацієнтів з порушеною функцією нирок (кліренс креатиніну <50 мл/хв.), так як композиція являє собою комбінацію фіксованих доз окремих компонентів які не можуть бути скориговані.

8.6 Пацієнти з порушенням печінкової функції

Абакавір і ламівудин таблетки для перорального застосування протипоказані пацієнтам з порушенням функції печінки, оскільки абакавіру сульфат протипоказаний хворим з помірною або тяжкою печінковою недостатністю, а пацієнтам з м'якими порушеннями печінки дози окремих компонентів комбінації фіксованих доз зкорегувати неможливо.

10 ПЕРЕДОЗУВАННЯ

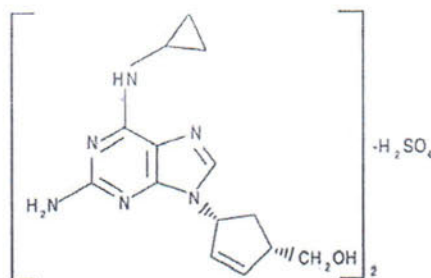
Абакавір: антидот для абакавіру невідомий. Невідомо, чи можна вивести абакавір шляхом перитонеального діалізу або гемодіалізу.

Ламівудин: одне з випадків дорослої вживання 6 грамів ламівудину; Клінічних ознак або симптомів не було виявлено, а гематологічні тести залишалися нормальними. Невідомо, чи може ламівудин бути видалений перитонеальним діалізом або гемодіалізом.

11 ОПИС

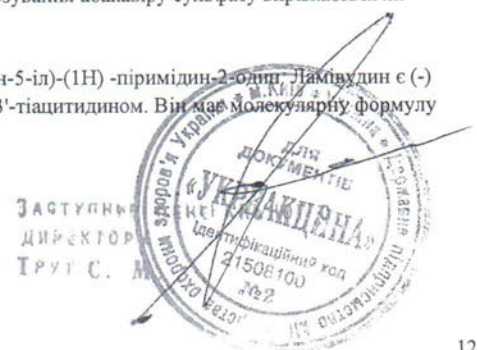
Абакавіру сульфат і ламівудин таблетки для перорального застосування 60/30 мг містять наступні 2 синтетичні аналоги нуклеозидів: абакавіру сульфат і ламівудин з інгібуючою активністю по відношенню до ВІЛ-1. Абакавіру сульфат і ламівудин таблетки призначені для перорального застосування. Кожна не вкрита оболонкою таблетка містить активні інгредієнти 60 мг абакавіру у вигляді абакавіру сульфату та 30 мг ламівудину і неактивні інгредієнти: мікрокристалічну целюлозу, натрію крохмальгліколят, гіпромелозу, кукурудзяний крохмаль, полуничний крем (PHS132963), аспартам, колоїдний діоксид кремнію, стеарат магнію і очищену воду.

Абакавіру сульфат: хімічна назва абакавіру сульфату – (1S, cis)-4-[2-аміно-6-(циклопропіламін)-9Н-пурин-9-іл]-2-цикло-1-метанолсульфат (сіль) (2: 1). Абакавір сульфат являє собою енантіомер з абсолютною конфігурацією 1S, 4R на циклопентеновому кільці. Він має молекулярну формулу $(C_{14}H_{18}N_6O)_2 \cdot H_2SO_4$ і молекулярну масу 670,76 далтонів. Він має наступну структурну формулу:



Абакавіру сульфат - це біла або білувата тверда речовина, розчинність якої становить приблизно 77 мг/мл у дистильованій воді при 25°C. В природних умовах, абакавіру сульфат розкладається до своєї вільної основи - абакавіру. Дозування абакавіру сульфату виражається як абакавір.

Ламівудин: хімічна назва ламівудину – (2R, cis)-4-аміно-1-(2-гідроксиметил-1,3-оксатіолан-5-іл)-(1H)-піримідин-2-он. Ламівудин є (-) енантіомером дидезоксианалога цитидину. Ламівудин також називався (-) 2', 3'-дидезокси, 3'-тіацитидином. Він має молекулярну формулу $C_8H_{11}N_3O_3S$ і молекулярну масу 229,3 далтонів. Він має структурну формулу:



Окремі групи населення: *Ниркова недостатність:* Оскільки ламівудин вимагає коригування дози при нирковій недостатності, абакавір та ламівудин таблетки для перорального застосування не рекомендуються для використання у пацієнтів з кліренсом креатиніну <50 мл/хв. [див. Адміністрація та дозування 2.2)].

Печінкова недостатність: абакавір і ламівудин таблетки для перорального застосування протипоказані пацієнтами з порушенням функції печінки, оскільки абакавіру сульфат протипоказаний хворим з помірною або тяжкою печінковою недостатністю і тому що дозу окремих компонентів з комбінації фіксованих доз неможливо зкоригувати.

Вагітність: див. Використання окремими групами населення (8.1).

Абакавір та ламівудин: Немає даних щодо фармакокінетики абакавіру або ламівудину під час вагітності.

Матері, що годують груддю: див. використання окремими групами населення (8.3).

Абакавір. Немає даних щодо фармакокінетики абакавіру у матерів, що годують груддю.

Ламівудин: Зразки грудного молока, отримані у 20 матерів, які застосовували монотерапію ламівудином (300 мг два рази на день) або комбіновану терапію (ламівудин 150 мг два рази на день і зидовудин 300 мг два рази на день) мали помірні концентрації ламівудину.

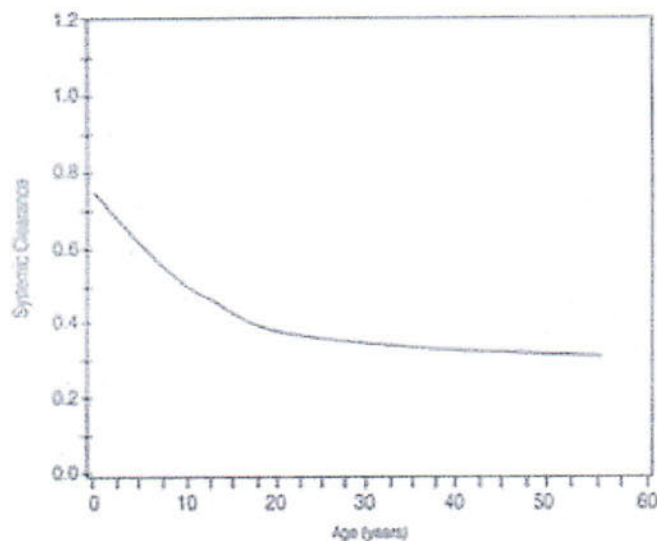
Діти

Абакавір: Фармакокінетика абакавіру вивчалася після однократних або повторних доз абакавіру у 68 дітей. Після введення декількох доз абакавіру 8 мг/кг два рази на день, стаціонарне AUC_(0-12 год.) і C_{max} було 9,8 ± 4,56 мкг•год./мл і 3,71 ± 1,36 мкг/мл (середнє ± SD), відповідно [Див. Використання окремими групами населення (8.4)].

Ламівудин: У дослідженні NUCA2002, фармакокінетичні властивості ламівудину були оцінені в підгрупі 57 ВІЛ-1-інфікованих дітей (віковий діапазон: 4,8 місяців до 16 років, діапазон ваги: від 5 до 66 кг) після перорального і внутрішньовенного застосування. Введення 1, 2, 4, 8, 12 і 20 мг/кг/добу. У 9 немовлят і дітей (діапазон: 5 місяців до 12 років), які отримували пероральний розчин 4 мг/кг двічі на день (звичайна рекомендується педіатрична доза), абсолютна біодоступність становила 66% ± 26% (середнє ± стандартне відхилення), яке було менше, ніж 86% ± 16% (середнє ± стандартне відхилення), що спостерігалось у дорослих. Механізм зниження абсолютної біодоступності ламівудину у дітей та немовлят невідомий.

Системний кліренс зменшується із збільшенням віку, як показано на малюнку 2.

Рисунок 2: Системний кліренс (л/год.кг) ламівудину по відношенню до віку

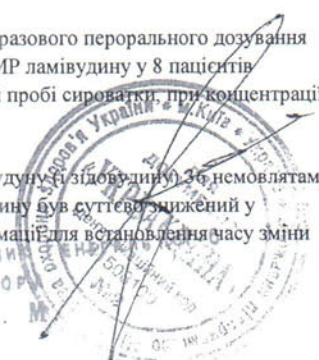


Після введення 4 мг/кг ламівудину 2 рази на день перорально 11 педіатричним пацієнтам від 4 місяців до 14 років показник C_{max} становив 1,1 ± 0,6 мкг/мл, і період напіввиведення склав 2,0 ± 0,6 годин. (У дорослих з аналогічним заборою крові, період напіврозпаду становив 3,7 ± 1 годину.) Загальний вплив ламівудину, як відображають середні значення AUC, був порівнянний між дітьми, що отримували дози 8 мг/кг/день і дорослими, які отримували 4 мг/кг/добу.

Розподіл ламівудину в спинномозкову рідину (СМР) оцінювали у 38 педіатричних пацієнтів після багаторазового перорального дозування ламівудином. Зразки СМР збирали протягом 2-4 годин після дози. При дозі 8 мг/кг/день, концентрації СМР ламівудину у 8 пацієнтів коливалися від 5,6% до 30,9% (середнє ± стандартне відхилення 14,2% ± 7,9%) концентрації в одночасній пробі сироватки, при концентрації СМР ламівудину в межах від 0,04 до 0,3 мкг/мл.

Обмежені, неконтрольовані дані щодо фармакокінетики та безпеки наявні за підсумками введення ламівудину (і зидовудину) 36 немовлятам, віком до 1 тижня, у двох дослідженнях в Південній Африці. У цих дослідженнях рівень кліренсу ламівудину був суттєво зменшений у новонароджених 1 тижня порівняно з дітьми (> 3 місяців), які досліджувались раніше. Недостатньо інформації для встановлення часу зміни кліренсу між періодом безпосередньо після народження та віком > 3 місяців [див. Побічні ефекти (БПЕ)].

Люди похилого віку: фармакокінетика абакавіру та ламівудину не вивчалась у осіб старше 65 років і С.



Пол: *абакавір*: Популяційний фармакокінетичний аналіз у ВІЛ-1-інфікованих чоловіків (n = 304) і жінок (n = 67) не показали ніяких гендерних відмінностей в AUC абакавіру, нормованому по чистій вазі тіла.

Ламівудин: фармакокінетичне дослідження у здорових чоловіків (n = 12) та жінок (n = 12) не показало гендерних відмінностей у значенні AUC₀₋₂₄ ламівудину, нормованому по чистій вазі тіла.

Раса: *Абакавір*: у фармакокінетиці абакавіру не існує значних відмінностей між темношкірими та кавказцями.

Ламівудин: відсутні значні расові відмінності в фармакокінетиці ламівудину.

Взаємодії лікарських засобів: описані лікарські взаємодії базуються на дослідженнях, проведених з окремими нуклеозидними аналогами. У людей, абакавір та ламівудин незначною мірою метаболізуються ферментами цитохрому P₄₅₀, а також не інгібують та не індукують цю ферментну систему; отже, малоімовірно, що клінічно значущі взаємодії ліків будуть відбуватися з препаратами, що метаболізуються цими шляхами.

Абакавір: *ламівудин і зидовудин:* п'ятнадцять ВІЛ-1 інфікованих суб'єктів були задіяні в перехресному дослідженні взаємодії лікарських засобів, протягом якого оцінювалися разові дози абакавіру (600 мг), ламівудину (150 мг) і зидовудину (300 мг) окремо або в комбінації. Аналіз не показав клінічно значущих змін фармакокінетики абакавіру з додаванням ламівудину або зидовудину або комбінації ламівудину та зидовудину. Експозиція ламівудину (AUC знижено на 15%) та експозиція зидовудину (AUC збільшено на 10%) не показала клінічно значущих змін при одночасному застосуванні абакавіру.

Метадон: У дослідженні 11 ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів, які отримують підтримуючу терапію метадоном (40 мг і 90 мг на день), з 600 мг абакавіру два рази в день (подвійна рекомендована на даний час доза), оральний кліренс метадону збільшився на 22% (90% СІ: від 6% до 42%) [див. Лікарські взаємодії (7.3)].

Ламівудин: *Зидовудин:* Клінічно значущих змін фармакокінетики ламівудину та зидовудину у 12 безсимптомних дорослих пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, при одноразовому застосуванні зидовудину (200 мг) у комбінації з кількома дозами ламівудину (300 мг кожні 12 годин), не спостерігалось.

Рибавірин. Дані *in vitro* показують, що рибавірин знижує фосфорилування ламівудину, ставудину та зидовудину. Тим не менш, не фармакокінетичні (наприклад, концентрації в плазмі або внутрішньоклітинний НЕ triphosphorylated активних концентрацій метаболіту) або фармакодинамічні (наприклад, втрата / ВГС придушення вірусологічного-1 ВІЛ) спостерігалася взаємодія, коли Рибавірин і ламівудин (n = 18), ставудин (n = 10), або зидовудин (n = 6) були введені до складу багатокомпонентної схеми інфікування ВІЛ-1 / ВГС ко-інфікованих суб'єктів [див. Попередження та застереження (5.4)]. Ефекти інших препаратів, що вводять препарат, на абакавір або ламівудин представлені в таблиці 7.

Таблиця 7. Вплив препаратів, що приймаються сумісно, на AUC абакавіру сульфату та ламівудину.

Препарати, які можуть змінити концентрацію абакавіру в крові					
Препарат, що вводиться спільно, та його доза	Абакавір, доза	n	Абакавір, концентрація		Концентрація препарату, що вводиться спільно
			AUC	Змінний інтервал	
Етанол 0.7 г/кг	Одноразово, 600 мг	24	□ 41%	90% СІ: 35% - 48%	□
Препарати, які можуть змінити концентрацію ламівудину у крові					
Препарат, що вводиться спільно, та його доза	Ламівудин, доза	n	Ламівудин, концентрація		Концентрація препарату, що вводиться спільно
			AUC	Змінний інтервал	
Нелфінавір 750 мг кожні 8 год., від 7 та 10 днів	Одноразово, 150 мг	11	□ 10%	95% СІ: 1% - 20%	□
Триметоприм 160 мг/ Сульфаметоксазол 800 мг щоденно x 5 днів	Одноразово, 300 мг	14	□ 43%	90% СІ: 32% - 55%	□

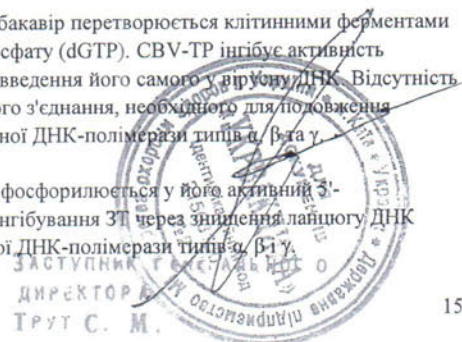
Примітка: ЗВИЧАЙНА МОДИФІКАЦІЯ ДОЗИ АБАКАВІРУ І ЛАМІВУДИНУ НЕ ГАРАНТУЄТЬСЯ ПРИ СПІЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ З НАСТУПНИМИ ПРЕПАРАТАМИ.

□ = Збільшення; □ = відсутні суттєві зміни; AUC = площа під кривою концентрації та часу; СІ = довірчий інтервал.

12.4 Мікробіологія

Механізм дії: абакавір: абакавір є карбоциклічним синтетичним нуклеозидним аналогом. Абакавір перетворюється клітинними ферментами на активний метаболіт, карбоновий трифосфат (CBV-TP), аналог дезоксигуанозину-5'-трифосфату (dGTP). CBV-TP інгібують активність зворотної транскриптази (ЗТ) ВІЛ-1 як за участю природного субстрату dGTP, так і шляхом введення його самого у вірусну ДНК. Відсутність 3'-ОН-групи в об'єднаному нуклеозидному аналогу запобігає утворенню 5'-3'-фосфодіестерного з'єднання, необхідного для продовження ланцюгу ДНК, і тому рост вірусної ДНК закінчується. CBV-TP є слабким інгібітором клітинної ДНК-полімерази типу α, β та γ.

Ламівудин: ламівудин є синтетичним нуклеозидним аналогом. Внутрішньоклітинний ламівудин фосфорилується у його активний 3'-трифосфатний метаболіт, ламівудинтрифосфат (ЗТС-TP). Основним способом дії ЗТС-TP є інгібування ЗТ через зв'язування ланцюгу ДНК після введення нуклеотидного аналога. CBV-TP та ЗТС-TP є слабкими інгібіторами клітинної ДНК-полімерази типу α, β та γ.



Противірусна активність:

Абакавір: Противірусна активність абакавіру проти ВІЛ-1 оцінювалась проти Т-клітинного тропічного лабораторного штаму ВІЛ-1_{ПТВ} в лімфобластних клітинних лініях, моноцитного/макрофагового тропічного лабораторного штаму ВІЛ-1_{Вал} в первинних моноцитах/макрофагах, і в клінічних ізолятах в периферичних кров'яних моноядерних клітинах. Концентрація лікарського засобу, необхідна для вірусної реплікації на 50 відсотків (EC₅₀) становила від 3,7 до 5,8 мкМ (1 мкМ = 0,28 мкг/мл) і від 0,07 до 1,0 мкМ проти ВІЛ-1_{ПТВ} і ВІЛ-1_{Вал}, відповідно, і 0,26 ± 0,18 мкМ проти 8 клінічних ізолятів. Значення EC₅₀ абакавіру проти різних кладів ВІЛ-1 (А-Г) становило від 0,0015 до 1,05 мкМ та проти ізолятів ВІЛ-2 0,024-0,49 мкМ. Рибавірін (50 мкМ) не впливав на активність абакавіру проти ВІЛ-1 в клітинній культурі.

Ламівудин: Противірусна активність ламівудину проти ВІЛ-1 була оцінена у ряді клітинних ліній (включаючи моноцити та свіжі лімфоцити периферичної крові людини), використовуючи стандартні аналізи сприйнятливості. Значення EC₅₀ становили 0,003-15 мкМ (1 мкМ = 0,23 мкг/мл). ВІЛ-1 осіб, що раніше не проходили терапію та не мають амінокислотних заміщень, пов'язаних з резистентністю, давали середні значення EC₅₀ 0,429 мкМ (діапазон: від 0,200 до 2,007 мкМ) від Virco (n = 92 вихідних зразків з COLA40263) і 2,35 мкМ (від 1,37 до 3,68 мкМ) з Monogram Biosciences (n = 135 базових зразків з ESS30009). Значення EC₅₀ ламівудину проти різних кладів ВІЛ-1 (А-Г) становило від 0,001 до 0,120 мкМ та проти ізолятів ВІЛ-2 від 0,003 до 0,120 мкМ у мононуклеарних клітинах периферичної крові. Рибавірін (50 мкМ) зменшив активність ламівудину ВІЛ-1 у клітинах MT-4 у 3,5 рази.

Комбінація абакавіру та ламівудину продемонструвала противірусну активність у клітинній культурі проти ізолятів не-підтипу В та ізолятів з ВІЛ-2 з еквівалентною противірусною активністю, як для ізолятів підтипу В. Абакавір та ламівудин доповнювали синергічну активність клітинної культури в поєднанні з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ): емтрицитабіном, ставудіном, тенофовіром, зальцитабіном, зидовудіном; інгібіторами ненуклеозидної зворотної транскриптази (ННІЗТ): делавірдіном, ефавірензом, невірапіном; інгібіторами протеази (ІП): ампрінавіром, індинавіром, лопінавіром, нелфінавіром, ритонавірином, саквінавіром; або інгібітором злиття, енфувіридом. Рибавірін, який застосовують у комбінації з інтерфероном для лікування інфекції ВГС, знижує ефективність потенціалу абакавіру та ламівудину ВІЛ-1 у культурі клітин у 2-6 рази.

Резистентність: ізоляти з ВІЛ-1 зі зниженою сприйнятливістю до комбінації абакавіру та ламівудину були відібрані в клітинній культурі, а також були отримані у хворих, які не вдало використовували режими, що містили абакавір та ламівудин. Генотипична характеристика абакавір- та ламівудин-резистентних вірусів, відібраних у культурі клітин, виявила амінокислотні заміщення M184V/I, K65R, L74V і Y115F у ВІЛ-1 RT.

Генотипичний аналіз ізолятів, відібраних у клітинній культурі і виведений в суб'єктів, які отримували абакавір, показав, що амінокислотні заміщення K65R, L74V, Y115F та M184V/I у ВІЛ-1 RT сприяли резистентності до абакавіру. Генотипичний аналіз ізолятів, відібраних в клітинній культурі і виведених у суб'єктів, які приймали ламівудин, показав, що резистентність була пов'язана з певним амінокислотним заміщенням в RT ВІЛ-1 в кодоні 184, замінюючи метіонін або на ізолейцин або на валін (M184V/I). У дослідженні дорослих, що раніше не проходили терапію та які отримували абакавір 600 мг один раз на день (n = 384) або 300 мг два рази на день (n = 386) з фоновим режимом ламівудин 300 мг і ефавіренс 600 мг один раз на день (дослідження CNA30021), частота вірусологічної недостатності на 48 тижнів була подібною (11% в обох групах). Генотипичні (n = 38) і фенотипичні (n = 35) аналізи ізолятів з вірусологічною недостатністю з цього дослідження показали, що RT-заміщення, які виникли під час приймання абакавіру та ламівудину один раз на день і два рази на день були K65R, L74V, Y115F, і M184V/I. Абакавір і ламівудин резистентно-пов'язане заміщення M184V/I була найчастішим заміщенням ізолятів вірусологічної недостатності у суб'єктів, які отримували абакавір та ламівудин раз на добу (56%, 10/18) та двічі на день (40%, 8/20).

Тридцять дев'ять відсотків (7/18) ізолятів від суб'єктів, які перенесли вірусологічну недостатність в групі абакавіру один раз на добу, мали зниження чутливості до абакавіру в 2,5 разів при зменшенні в середньому на 1,3 (діапазон: від 0,5 до 11) у порівнянні з 29% (5/17) ізолятів з недостатністю в групі двічі на добу при середньому зменшенні на 0,92 (у діапазоні від 0,7 до 13). П'ятдесят шість відсотків (10/18) випадків імунодефіцитних ізолятів у групі абакавіру, що приймали один раз на добу, у порівнянні з 41% (7/17) ізолятів з недостатністю в групі абакавіру двічі на день мали більш ніж 2,5-кратне зменшення сприйнятливості ламівудину з середніми змінами на 81 (діапазон від 0,79 до > 116) та 1,1 (від 0,68 до > 116) у групах абакавір раз і двічі на день, відповідно.

Перехресна резистентність: перехресна резистентність спостерігається між НІЗТ. Віруси, що містять абакавір- і ламівудин-резистентнопов'язані амінокислотні заміщення, а саме, K65R, L74V, M184V і Y115F, проявляють перехресну резистентність до диданозину, емтрицитабіну, ламівудину, тенофовіру і зальцитабіну в клітинній культурі і у суб'єктів. K65R-заміщення може проявляти резистентність до абакавіру, диданозину, емтрицитабіну, ламівудину, ставудіну, тенофовіру і зальцитабіну; L74V-заміщення може призвести до резистентності до абакавіру, диданозину та зальцитабіну; M184V-заміщення може призводити до резистентності до абакавіру, диданозину, емтрицитабіну, ламівудину та зальцитабіну.

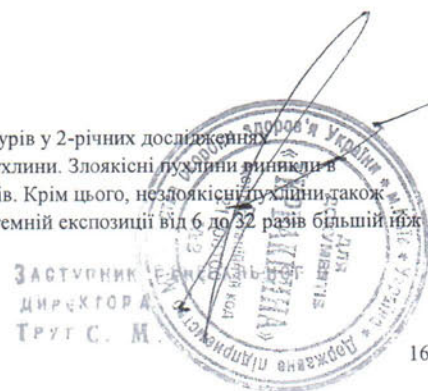
Комбінація абакавіру і ламівудину продемонструвала знижену сприйнятливість вірусами з K65R-заміщеннями з або без заміщень M184V/I, вірусами з L74V плюс M184V/I заміщеннями, а також вірусами з тимідин-аналоговими мутаціями (ТАМі: M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219 E/R/H/Q/N) плюс M184V. Збільшення кількості ТАМів асоціюється з поступовим зниженням сприйнятливості абакавіру.

13 НЕКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності

Канцерогенність:

Абакавір: Абакавір вводили перорально на 3 дозових рівнях відокремленим групам мишей та щурів у 2-річних дослідженнях канцерогенності. Результати показали збільшення захворюваності на злоякісні та незлоякісні пухлини. Злоякісні пухлини виникли в препуціальній залозі самців і кліторальній залозі самок обох видів, а також в печінці самок щурів. Крім цього, незлоякісні пухлини також виникали в печінці та щитовидній залозі самок щурів. Ці спостереження були зроблені при системній експозиції від 6 до 32 разів більшої ніж експозиція людини при рекомендованій дозі.



Ламівудин: Довгострокові дослідження канцерогенності ламівудину у мишей та щурів не показали канцерогенного потенціалу при експозиції до 10 разів (миші) та 58 разів (щурів) вищій за ту, що спостерігалась у людей при рекомендованій терапевтичній дозі для інфікованих ВІЛ-1. Невідомо, наскільки результати досліджень канцерогенності гризунів можуть бути прогностичними для людей.

Мутагенність: абакавір: Абакавір викликав хромосомні аберації як у присутності, так і у відсутності метаболічної активації в цитогенетичному дослідженні *in vitro* у лімфоцитах людини. Абакавір був мутагенним за відсутності метаболічної активації, хоча він не був мутагенним за наявності метаболічної активації в дослідженні лімфоми мишей L5178Y. Абакавір виявився кластогенним у самців, та не кластогенним у самок при мікроядерному аналізі *in vivo* кісткового мозку миші. Абакавір не виявився мутагенним при аналізі бактеріальної мутагенності в присутності та відсутності метаболічної активації.

Ламівудин: ламівудин був мутагенним в аналізі L5178Y- лімфоми миші та був кластогенним в цитогенетичному аналізі, при якому використовувалися культивовані лімфоцити людини. Ламівудин не був мутагенним в аналізі мікробної мутагенності, в трансформаційному аналізі клітин *in vitro*, в мікроядерному тесті щурів, у цитогенетичному аналізі кісткового мозку щурів та в аналізі позапланового синтезу ДНК в печінці щурів.

Погіршення фертильності. Абакавір або ламівудин не викликали побічних ефектів на спарювання або фертильність у самців і самок щурів при дозах, які викликають системний рівень експозиції приблизно в 8 або 130 разів, відповідно, вище, ніж у людей у рекомендованій дозі на основі порівняння площі поверхні тіла.

13.2 Токсикологія тварин та/або фармакологія

Дегенерація міокарда виявлялась у мишей та щурів після введення абакавіру протягом 2 років. Системні експозиції були еквівалентні 7 - 24 очікуванім системним експозиціям людей. Клінічна значущість цього факту не визначена.

14 КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Абакавір та ламівудин: клінічних досліджень з абакавіром та ламівудином не проводилось. Були проведені наступні дослідження з окремими компонентами абакавіру та ламівудину.

14.1 Дорослі

Дорослі, що раніше не проходили терапію: CNA30021 - міжнародне багаточентрове подвійно-сліпе контрольоване дослідження, у якому 770 ВІЛ-1-інфікованих, раніше не лікованих дорослих були рандомізовані та отримували або абакавір 600 мг один раз на день, або абакавір 300 мг двічі на день, обидва у комбінації з ламівудином 300 мг один раз на добу та ефавіренс 600 мг один раз на день. Тривалість подвійно-сліпого лікування становила щонайменше 48 тижнів. Учасники дослідження мали середній вік 37 років: чоловіки (81%), кавказці (54%), чорні (27%) та американські латиноамериканці (15%). Середній вихідний рівень CD4 + клітин склав 262 клітин/мм³ (діапазон: від 21 до 918 клітин/мм³), а середня базова РНК ВІЛ-інфекції в плазмі крові становила 4,89 log₁₀копій/мл (діапазон: від 2,60 до 6,99 log₁₀копій/мл).

Результати рандомізованого лікування наведені в Таблиці 8.

Таблиця 8. Результати рандомізованого лікування протягом тижня 48 (CNA30021)

Результат	Абакавір 600 мг плюс ламівудин плюс ефавіренс (n = 384)	Абакавір 300 мг плюс ламівудин плюс ефавіренс (n = 386)
Відповідач ^a	64% (71%)	65% (72%)
Вірусологічна невдача ^b	11% (5%)	11% (5%)
Припинено через побічні реакції	13%	11%
Припинено через інші причини ^c	11%	13%

^aПоказники, що були досягнуті та підтримувались, підтвердили РНК ВІЛ-1 на рівні <50 копій/мл (<400 копій/мл) на 48 тижні (Roche AMPLICOR Ultrasensitive MONITOR® ВІЛ-1, стандартна тест-версія 1.0).

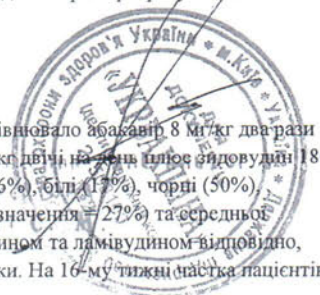
^bВключає вірусне відновлення, неможливість досягти підтверженого рівня < 50 копій/мл (< 400 копій/мл) до 48 тижня та недостатня реакція на вірусне навантаження.

^cВключає відкликання згоди, втрату контролю, порушення протоколу, клінічну прогресію тощо.

Після 48 тижнів терапії середня кількість CD4 + клітин збільшується з початкового рівня до 188 клітин/мм³ у групі, що отримує абакавір по 600 мг один раз на день і до 200 клітин/мм³ у групі, що отримує абакавір по 300 мг двічі на день. На 48-му тижні, 6 суб'єктів (2%) в групі, що отримувала абакавір 600 мг один раз на день (4 CDC події класифікації С і 2 смертельних випадки) і 10 суб'єктів (3%) в групі, що отримувала абакавір 300 мг два рази на день (7 CDC події класифікації С та 3 смертельних випадки) страждали через прогресування клінічного захворювання. Жодна із смертей не була пов'язана із вивченням ліків.

14.2 Діти

Пацієнти, що раніше проходили терапію: CNA3006 - рандомізоване, подвійно-сліпе дослідження, що порівнювало абакавір 8 мг/кг два рази на день, плюс ламівудин 4 мг/кг двічі на день плюс зидовудин 180 мг/м² двічі на день з ламівудином 4 мг/кг двічі на день плюс зидовудин 180 мг/м² двічі на день. Були включені двісті п'ять пацієнтів-дітей, що раніше проходили терапію: дівчинки (56%), білі (17%), чорні (50%), латиноамериканці (30%), середній вік 5,4 року, відсоток базового CD4 + клітин більше, ніж 15% (середнє значення = 27%) та середньої вихідної РНК плазми ВІЛ-1 – 4,6 log₁₀копій/мл. 80% і 55% пацієнтів проходили раніше терапію із зидовудином та ламівудином відповідно, найчастіше у комбінації. Середня тривалість попередньої аналогової терапії нуклеозидами становила 2 роки. На 16-му тижні частка пацієнтів,



які відповідали на РНК ВІЛ-1 в плазмі, була меншою або дорівнювала 400 копій/мл був значно вищою у пацієнтів, які отримують абакавір плюс ламівудин плюс зидовудин в порівнянні з пацієнтами, які отримували ламівудин плюс зидовудин, 13% проти 2%, відповідно. Середня зміна РНК ВІЛ-1 в плазмі від базової лінії були $-0.53 \log_{10}$ копій/мл в групі, що одержувала абакавір плюс ламівудин плюс зидовудин в порівнянні з $-0.21 \log_{10}$ копій/мл в групі, що отримувала ламівудин плюс зидовудин. Середня кількість CD4 + клітин зростає з вихідного рівня до 69 клітин/мм³ у групі, що отримувала абакавір плюс ламівудин з зидовудином і 9 клітин/мм³ у групі, що отримувала ламівудин з зидовудином.

Клінічна кінцева дослідження. АСТG300 - це багатоцентрове рандомізоване подвійно-сліпе дослідження, яке дало змогу порівняти ламівудин з зидовудином з монотерапією диданозином. Всього у ці 2 лікувальні напрямки були включені 471 симптоматичних, ВІЛ-1 інфікованих дітей, що раніше не проходили терапію (< 56 днів антиретровірусної терапії). Середній вік був 2,7 роки (діапазон: від 6 тижнів до 14 років), 58% були дівчинками та 86% не кавказцями. Середній вихідний рівень CD4 + клітин складав 868 клітин/мм³ (середній показник: 1060 клітин/мм³ та діапазон: від 0 до 4,650 клітин/мм³ для пацієнтів віком до 5 років; середнє значення: 419 клітин/мм³ і діапазон: від 0 до 1555 клітин/мм³ для пацієнтів віком > 5 років) і середня вихідна РНК ВІЛ-інфекції у плазмі крові становила 5,0 \log_{10} копій/мл. Середня тривалість дослідження становила 10,1 місяця для пацієнтів, які отримували ламівудин плюс зидовудин, і 9,2 місяця для пацієнтів, які отримували монотерапію диданозином. Результати підсумовані в Таблиці 9.

Таблиця 9. Кількість хворих (%), що досягли первинної клінічної кінцевої точки (прогресування захворювання або смерть)

Кінцева точка	Ламівудин плюс Зидовудин (n = 236)	Діданозин (n = 35)
Прогресування хвороби ВІЛ-1 або смерть (загалом)	15 (6.4%)	37 (15.7%)
Порушення фізичного розвитку	7 (3.0%)	6 (2.6%)
Порушення центральної нервової системи	4 (1.7%)	12 (5.1%)
CDC Клінічна категорія C	2 (0.8%)	8 (3.4%)
Смерть	2 (0.8%)	11 (4.7%)

15 СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Збір даних про несприятливі події антиретровірусних препаратів (D: A: D), дослідницька група. *Lancet*. 2008;371 (9622):1417-1426.

16 ФОРМА ПОСТАЧАННЯ/ЗБЕРІГАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

Абакавіру сульфату та Ламівудин доступні як таблетки для пероральної суспензії. Кожна таблетка містить 60 мг абакавіру у вигляді абакавіру сульфату та 30 мг ламівудину. Таблетки рівні, білі або біло-кольорові, капсульні форми, двоопуклі та без покриття, з центральною лінією розлому на одній стороні та з гравіруванням "C" – на іншій. Вони упаковані таким чином:

Пляшка по 60 таблеток

Пляшка з 120 таблеток

Коробка з 60 (6 x 10) таблетками

Зберігати при температурі 25 °C (77 °F); відхилення дозволені у діапазоні 15-30 °C (від 59 ° до 86 °F) [Див. USP контрольована кімнатна температура].

17 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ

Див. Керівництво з ліків

Абакавір: реакція гіперчутливості:

Інформувати пацієнтів:

- що Керівництво з лікарського засобу та попереджувальна карта, в якій підсумовуються симптоми реакції гіперчутливості абакавіру та іншої інформації про продукт, будуть видаватися фармацевтом за кожним новим рецептом та приписом абакавіру сульфату і ламівудину; заохочувати пацієнта до читання Керівництво з ліків та попереджувальну карту кожен раз, щоб отримати будь-яку нову інформацію, про абакавір сульфат і ламівудин . (Повний текст Керівництво з ліків наведено в кінці цього документа.)
- зберігати попереджувальну разом із собою.
- як визначити реакцію гіперчутливості [див. ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАСТЕРЕЖЕННЯ (5.1), КЕРІВНИЦТВО З ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ.
- що у випадку виявлення симптомів, що відповідають реакції гіперчутливості, вони повинні негайно зателефонувати своєму лікарю, щоб визначити, чи повинні припинити прийом абакавіру сульфату і ламівудину.
- що у випадку загострення, реакція гіперчутливості може призвести до госпіталізації або смерті, якщо одразу не скасувати абакавіру сульфат і ламівудин .
- не перезапускати абакавіру сульфат і ламівудин або будь-який інший продукт, що містить абакавір, після виникнення реакції гіперчутливості, оскільки більш серйозні симптоми можуть виникати протягом декількох наступних годин і можуть відомати в себе небезпечну для життя гіпотензію та смерть.
- що реакція гіперчутливості, як правило, реверсивна, якщо вона виявляється оперативно, а абакавіру сульфат і ламівудин негайно припиняються.
- якщо вони перервали абакавіру сульфат і ламівудин з інших причин, крім симптомів гіперчутливості (наприклад, перериви у постачанні ліків), при повторному введенні абакавіру може відбутися серйозна або смертельна реакція гіперчутливості.

- що в одному дослідженні були виявлені більш серйозні реакції гіперчутливості, коли абакавіру отримували 600 мг один раз на добу.
- не перезапускати абакавір сульфат і ламівудин або будь-який інший препарат, що містить абакавір, без медичного обстеження, і що повторний запуск абакавіру слід проводити лише в тому випадку, якщо пацієнт або інші люди можуть легко отримати доступ до медичного обслуговування.
- Абакавір та ламівудин не повинні вводитись разом з епізікомом (абакавіру сульфат і ламівудин), атриплою (ефавіренз, емтріцітабін і тенофовіру дизопроксилфумарат), комбівіром (ламівудин/зидовудин), емтрівою (ламівудин/зидовудин), епівіром (ламівудин), епівіром HBV (ламівудин), трізівіром (абакавір сульфат, ламівудин і зидовудин), труадою (емтріцітабін і тенофовір дизопроксил фумарат) або ціагеном (абакавір сульфат).

Ко-інфекція ВІЛ-1 і ВГБ: Пацієнти з поєднаною інфекцією ВІЛ-1 і ВГБ повинні бути проінформовані, що ресструвалися випадки погіршення захворювання печінки у деяких випадках, коли лікування ламівудину було припинено. Пацієнтам слід обговорювати будь-які зміни в режимі з лікарем [див. Попередження та застереження (5.3)].

Лактоацидоз/Гепатомегалія: Інформувати пацієнтів, що деякі ВІЛ-1 препарати, в тому числі абакавіру сульфат і ламівудин, можуть викликати рідкісний, але серйозний стан, який називається лактоацидоз зі збільшенням печінки (гепатомегалією) [див. також попередження та застереження (5.2)].

Перерозподіл/накопичення жирової тканини в організмі: інформуйте пацієнтів про те, що у пацієнтів, які отримують антиретровірусну терапію, може відбуватися перерозподіл або накопичення жиру в організмі, і що причина та тривалі наслідки для цих захворювань на здоров'я не відомі на даний момент [див. Попередження та застереження (5.6)]

Ризик панкреатиту батькам або опікунам слід рекомендувати контролювати хворих дітей на ознаки і симптоми панкреатиту [див. також попередження (5.9)].

Інформація про ВІЛ-1-інфекцію: абакавіру сульфат і ламівудин не виліковує від ВІЛ-1 інфекції, і пацієнти можуть продовжувати страждати на захворювання, пов'язані з інфекцією ВІЛ-1, в тому числі, на умовно-патогенні інфекції. При застосуванні абакавіру сульфату і ламівудину пацієнти повинні залишатися під опікою лікаря. Доводити пацієнтам, що використання абакавіру сульфату і ламівудину не зменшує ризик передачі ВІЛ-1 через сексуальний контакт або зараження крові. Пацієнти повинні бути проінформовані про те, щоб всі препарати з ВІЛ приймалися точно так, як вони призначені.

Важливість прийняття абакавір і ламівудин у відповідності до призначення: Інформувати пацієнтів щодо прийняття абакавіру сульфату і ламівудину за регулярним графіком дозування і уникати пропуску прийому. Абакавіру сульфат і ламівудин таблетки для перорального застосування призначені тільки для прийому в середину.

Комбівір, епівір, епівір HBV, ківекс, трізівір, атріпнул, емтріво, труада і абакавір є зареєстрованими товарними знаками відповідних власників і не є торговими марками компанії Ципла Лімітед.

Видано: травень 2011 Ципла Лімітед.

Мумбай Центральний, Мумбаї, Індія

КЕРІВНИЦТВО З ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Абакавіру сульфату та Ламівудину таблетки для пероральної суспензії 60 мг/30 мг

Прочитайте посібник з лікування, перш ніж Ви або Ваша дитина розпочатиме приймати абакавіру сульфату та ламівудин, і кожного разу, коли ваша дитина або Ви отримаєте нову кількість препарату. У ньому може бути нова інформація. Ця інформація не замінює спілкування з Вашим лікарем щодо стану Вашого здоров'я чи лікування Вашої дитини. Обов'язково носити з собою Попереджувальну карту про абакавіру сульфат і ламівудин.

Яку найважливішу інформацію я повинен знати про абакавіру сульфату та ламівудину таблетки для пероральної суспензії?

1. Серйозна алергічна реакція (реакція гіперчутливості). Абакавіру сульфат і ламівудин містять абакавір. Пацієнти, які приймають абакавіру сульфат і ламівудин, можуть мати серйозну алергічну реакцію (реакцію гіперчутливості), яка може спричинити смерть. Ризик цієї алергічної реакції набагато вище, якщо у вашої дитини або у вас є варіація генів під назвою HLA-B*5701. Ваш лікар може визначити за допомогою аналізу крові, чи є у Вашої дитини або у Вас ця варіація генів.

Якщо у Вашої дитини або Вас симптом з двох або більше наступних груп під час прийому абакавіру сульфату і ламівудину, негайно зателефонуйте своєму лікарю, щоб з'ясувати, чи повинні Ваша дитина або Ви припинити прийом цього препарату.

	Симптом(и)
Група 1	Лихоманка
Група 2	Висип
Група 3	Нудота, блювота, пронос, біль у животі (в області шлунку)
Група 4	Загальне погане почуття, крайня втома або болючість
Група 5	Задишка, кашель, біль у горлі

Перелік цих симптомів наведено на Попереджувальній картці, наданій Вашим фармацевтом. Передайте цю попереджувальну картку з вами на всі часи.



Якщо ваша дитина або ви зупиняєте приймання абакавіру сульфату і ламівудину через алергічну реакцію, **НИКОЛИ** не приймайте абакавіру сульфат і ламівудин або будь-який інший абакавіромісткий препарат. Якщо Ваша дитина або Ви знову приймаєте абакавіру сульфат і ламівудин або будь-який інший препарат, що містить абакавір після того, як Ваша дитина або Ви перенесли алергічну реакцію **ПРОТЯГОМ ГОДИН** Ваша дитина або Ви можете відчути небезпечні для життя ознаки, які можуть включати дуже низький артеріальний тиск або смерть. Якщо Ваша дитина або Ви зупиняєте абакавіру сульфат і ламівудин з будь-якої іншої причини, навіть на декілька днів, а Ваша дитина або Ви не маєте алергію на абакавіру сульфат і ламівудин, поговоріть зі своїм лікарем, перш ніж приймати або давати його знову своїй дитині. Приймання абакавіру сульфату та ламівудину знову може призвести до серйозної алергічної реакції або загрози життю, навіть якщо у вас ніколи не було алергічної реакції на нього раніше.

Якщо Ваш лікар розповідає вам, що Ви можете приймати або давати дитині абакавіру сульфат і ламівудин знову, починайте прийом або давайте його, коли Ваша дитина або Ви під медичним доглядом, або є люди, які можуть зателефонувати медичному працівнику, якщо Вашій дитині або Вам потрібна така допомога.

2. Лактоацидоз (накопичення кислоти в крові). Деякі лікарські засоби проти вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), включаючи абакавіру сульфат і ламівудин, можуть викликати рідкісний, але серйозний стан, який називається лактоацидозом. Лактоацидоз – стан, що потребує невідкладної медичної допомоги, який може спричинити смерть і потребує стаціонарного лікування.

Негайно зателефонуйте своєму лікарю, якщо Ви відчуваєте будь-яку з наступних ознак або симптомів лактоацидозу:

- Ви відчуваєте себе слабким або втомленим;
- Ви маєте незвичний (ненормальний) м'язовий біль;
- у Вас виникають проблеми з диханням;
- У Вас біль у шлунку з нудотою та блювотою;
- Ви відчуваєте холод, особливо в руках і ногах
- Ви відчуваєте запаморочення;
- у вас є швидке або нерегулярне серцебиття.

3. Серйозні проблеми з печінкою. У деяких людей, які приймали ліки, такі, як абакавіру сульфат і ламівудин, розвинулись серйозні проблеми з печінкою, які називаються гепатотоксичність, зі збільшенням печінки (гепатомегалією) та жиром в печінці (стеатоз). Гепатомегалія зі стеатозом – ситуація, яка потребує невідкладної медичної допомоги, та яка може спричинити смерть.

Зателефонуйте своєму лікарю негайно, якщо Ви відчуваєте будь-які з наступних ознак або симптомів у печінці:

- Ваша шкіра або біла частина очей стають жовтими (жовтяниця);
- Ваша сеча темніє;
- Кольор Вашого ступня стає світлішим;
- Ви не відчуваєте бажання їсти протягом декількох днів і більше;
- Ви відчуваєте дискомфорт у шлунку (нудоту);
- у вас болить нижня область живота (черевний біль);
- у Вас, швидше за все, лактоацидоз або серйозні проблеми з печінкою, якщо ви жінка, має надлишкову вагу або довгий час приймали аналогічні нуклеозидні ліки.

4. Використання з режимами на основі інтерферону та рибавіріну. Погіршення захворювання печінки (іноді це призводить до смерті) спостерігалось у пацієнтів, інфікованих як ВІЛ, так і вірусом гепатиту С, які приймають протитуберкульозні лікарські засоби, а також отримують лікування гепатиту С інтерфероном з або без рибавіріну. Якщо Ви або Ваша дитина приймають абакавіру сульфат і ламівудин, а також інтерферон з або без рибавіріну, і Ви або Ваша дитина має побічні ефекти, обов'язково повідомте свого медичного працівника.

5. Якщо Ви або Ваша дитина інфікована ВІЛ та вірусом гепатиту В, інфекція вірусу гепатиту В може посилитися, якщо Ви або Ваша дитина припинить прийом абакавіру сульфат і ламівудин.

- Приймайте або давайте абакавіру сульфат і ламівудин точно так, як це приписано.
- Не допускайте закінчення Вашого запасу абакавіру сульфату та ламівудин.
- Не зупиняйте приймання абакавіру сульфату і ламівудину без консультації з Вашим лікарем.
- Ваш лікар повинен стежити за здоров'ям та проводити регулярні аналізи крові для перевірки Вашої печінки, якщо ви припиняєте приймання абакавіру сульфату і ламівудину.

ЗАСТУПНИК ГЕНЕРАЛЬНОГО
ДИРЕКТОРА
ТРУ С. М.



Що таке абакавіру сульфату та ламівудину таблетки для пероральної суспензії?

Абакавіру сульфат і ламівудин таблетки для перорального застосування містять 2 ліки, що відпускаються за рецептом, абакавір та ламівудин, які обидва використовуються для лікування ВІЛ-інфекції. Обидва ці ліки називаються аналоговими нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ).

- Абакавіру сульфату та ламівудину не виліковують від ВІЛ-інфекції або СНІДу.
- Невідомо, чи допоможуть абакавіру сульфату та ламівудин Вашій дитині або Вам жити довше або страждати на меншу кількість проблем із здоров'ям, які мають люди з ВІЛ або СНІД.
- Дуже важливо регулярно відвідувати свого лікаря, коли Ваша дитина або Ви приймаєте абакавір сульфат і ламівудин .

Хто не має приймати абакавіру сульфату та ламівудину таблетки для пероральної суспензії? Не приймайте абакавіру сульфату та ламівудин, якщо Ви або Ваша дитина:

- маєте алергію на абакавір або будь-який інгредієнт абакавіру сульфату і ламівудину. Див. у кінці цього Керівництво з лікарських засобів повний перелік інгредієнтів абакавіру сульфату і ламівудину.
- маєте певні проблеми з печінкою.

Що слід розповісти своєму лікарю перед тим, як приймати або давати абакавіру сульфату та ламівудину таблетки для пероральної суспензії?

Перед тим, як приймати або давати абакавіру сульфату та ламівудин , повідомте свого медичного працівника, чи Ваша дитина або Ви:

- пройшли тестування і знаєте, чи має Ваша дитина або Ви особливу варіацію генів під назвою HLA-B*5701.
- вагітні або плануєте завагітніти. Невідомо, чи буде абакавіру сульфат і ламівудин шкодити Вашій ненародженій дитині. Поговоріть зі своїм лікарем, якщо Ви вагітні або плануєте завагітніти.
- годуєте грудьми або плануєте годувати грудьми. Абакавіру сульфат і ламівудин можуть потрапляти у грудне молоко. Якщо Ви приймаєте абакавіру сульфат і ламівудин, не слід годувати грудьми. Якщо ви жінка, яка має або буде мати дитину під час прийому абакавіру сульфату і ламівудину, проконсультуйтеся зі своїм лікарем про найкращий спосіб годування вашої дитини. Центр з контролю та профілактики захворювань (CDC) рекомендує ВІЛ-інфікованим матерям не годувати грудьми, щоб уникнути ризику передачі ВІЛ-інфекції Вашій дитині.
- маєте інфекцію вірусу гепатиту В або інші проблеми з печінкою.
- маєте проблеми з нирками.

Повідомте свого медичного працівника про всі ліки, які Ви приймаєте, включаючи ліки, що відпускаються з рецептом або без, вітаміни та трав'яні добавки.

Особливо повідомте свого лікаря, якщо Ви чи Ваша дитина приймаєте:

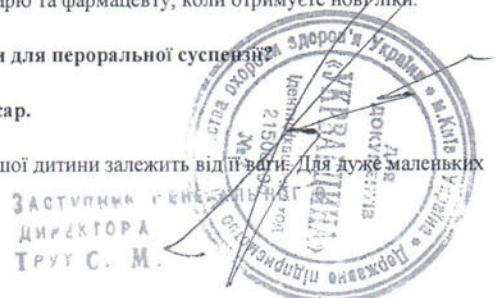
- алкоголь
- ліки, що використовуються для лікування вірусів гепатиту, такі, як інтерферон або рибавірин.
- метадон
- ЕПЗІКОМ® (абакавір сульфат і ламівудин)
- АТРІПЛА® (ефавіренз, емтріцітабін та теннофовір)
- КОМБІВІР® (ламівудин і зидовудин)
- ЕМТРИВА® (емтріцітабін)
- ЕПВІР або ЕПВІР-НВВ® (ламівудин, ЗТС)
- ТРИЗІВІР (абакавіру сульфат, ламівудин і зидовудин)
- ТРУВАДА® (емтріціатін і теннофіль)
- ЦІАГЕН (абакавіру сульфат)

Проконсультуйтеся зі своїм лікарем, якщо Ви не впевнені, чи якісь з ліків, зазначених вище. Абакавіру сульфат і ламівудин можуть впливати на дію інших ліків, а інші ліки можуть впливати на дію абакавіру сульфату і ламівудину.

Знайте, які ліки Ви приймаєте. Зберігайте список ваших ліків, щоб показати своєму лікарю та фармацевту, коли отримуєте нові ліки.

Як я чи моя дитина повинні приймати абакавіру сульфату та ламівудину таблетки для пероральної суспензії?

- Приймайте або дайте абакавіру сульфату та ламівудин точно так, як каже Ваш лікар.
- Лікар повідомить, яку дозу потрібно приймати Вам або давати Вашій дитині. Доза Вашої дитини залежить від її ваги. Для дуже маленьких дітей, які не можуть проковтнути таблетки, можна застосовувати наступну процедуру:



Спосіб приготування:

1. Помістити таблетку(ки) у контейнер та додайте питну воду у розрахунку дві чайні ложки (10 мл) на таблетку.
2. Трясти контейнер для того, щоб таблетка (ки) розпались на фрагменти, достатньо маленькі для того, щоб дитина могла їх проковтнути. Якщо необхідно, можна використовувати ложку для подрібнення фрагментів таблетки.
3. Дати випити суміш протягом 1 години.
4. Промити контейнер додатковою невеликою кількістю води та дати випити вміст, щоб переконатись, що доза повністю прийнята.

НЕ ЗМІШУВАТИ АБАКАВІРУ СУЛЬФАТУ ТА ЛАМІВУДИНУ ТАБЛЕТКИ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОЇ СУСПЕНЗІЇ З ІНШОЮ РІДИНОЮ, НИЖ ВОДА.

- Старші діти, які можуть надійно проковтнути таблетки, можуть отримувати відповідну дозу (див. Табл. 1) для ковтання.

Таблиця 1. Рекомендації щодо дозування абакавіру сульфату та ламівудину таблеток для дітей

Вага (кг)	Режим дозування з використанням оціненої абакавіру сульфату та ламівудину таблетки для пероральної суспензії 60 мг/30 мг		Загальна денна доза (мг)
	Доза до обіду (мг)	Доза після обіду (мг)	
5	½ таблетки (30 мг А/15 мг L)	1 таблетка (60 мг А/30 мг L)	90А/45L
6 - < 9	1 таблетка (60 мг А/30 мг L)	1 таблетка (60 мг А/30 мг L)	120А/60L
9 - < 12	1.5 таблетки (90 мг А/45 мг L)	1.5 таблетки (90 мг А/45 мг L)	180А/90L
12 - < 17	2 таблетки (120 мг А/60 мг L)	2 таблетки (120 мг А/60 мг L)	240А/120L
17 - < 20	2.5 таблетки (150 мг А/75 мг L)	2.5 таблетки (150 мг А/75 мг L)	300А/150L
20 - < 25	3 таблетки (180 мг А/90 мг L)	3 таблетки (180 мг А/90 мг L)	360А/180L
25 - < 29	3.5 таблетки (210 мг А/105 мг L)	3.5 таблетки (210 мг А/105 мг L)	420А/210L
29 - < 35	4 таблетки (240 мг А/120 мг L)	4 таблетки (240 мг А/120 мг L)	480А/240L
>35	5 таблеток (300 мг А/150 мг L) ^a	5 таблеток (300 мг А/150 мг L) ^a	600А/300L

A = абакавіру сульфат; L = ламівудин

^a = Для рекомендованих доз абакавір 300 мг двічі на день та ламівудин 150 мг двічі на день (максимальна добова доза для дорослих), можна використовувати препарати для дорослих (абакавір 300 мг та 150 мг ламівудин таблетки).

- Не пропускати приймання дози.
- приймати або давати абакавіру сульфат і ламівудин натщесерце.
- Слідкувати, щоб Ваш абакавіру сульфату та ламівудин не закінчився.

Якщо Ваша дитина або Ви зупиняєте препарати проти ВІЛ, навіть на короткий час, кількість вірусів в крові може збільшитися, і вірус може стати важче лікувати. Якщо Ваша дитина або Ви прийняли занадто багато абакавіру сульфату і ламівудину, зателефонуйте до лікаря або до центру контролю отруєнь або негайно зверніться до найближчої лікарні швидкої допомоги.

Які можливі побічні ефекти абакавіру сульфату та ламівудину таблеток для пероральної суспензії?

- Абакавіру сульфату та ламівудин можуть викликати серйозні побічні ефекти, включаючи алергічні реакції, лактоацидоз та проблеми з печінкою. Див. "Яку найважливішу інформацію я повинен знати про абакавіру сульфат і ламівудин таблетки для орального застосування?"
- Зміни в імунній системі (синдром імунного відновлення). Ваша імунна система та імунна система Вашої дитини може посилитися і почати боротися з інфекціями, які тривалий час були приховані у Вашому організмі або вашої дитини. Повідомте своєму лікарю, якщо у Вашої дитини або у Вас з'явилися нові або гірші симптоми інфекції після того, як Ви або Ваша дитина почали приймати абакавіру сульфат і ламівудин .
- Зміни жирової тканини в організмі (перерозподіл жиру). У деяких людей, які приймають антиретровірусні препарати, включаючи абакавіру сульфат і ламівудин , може відбутися зміна жиру в тілі (ліпоатрофія або ліподистрофія). Зміни можуть включати:
 - більше жиру у вашому тулубі або навколо нього, верхній частині спини та шиї (бичачий горб), або груди
 - втрата жиру в ногах, руках або обличчі



• Серцевий напад (інфаркт міокарда). Деякі медичні препарати з ВІЛ, включаючи абакавіру сульфат і ламівудин, можуть збільшити ризик серцевого нападу.

Найпоширенішими побічними ефектами абакавіру сульфату і ламівудину є:

- проблеми зі сном
- депресія
- головний біль
- втома
- запаморочення
- нудота
- діарея
- висип
- лихоманка
- кашель
- інфекції вуха, носа та горла

Повідомьте своєму лікарю, якщо у Вас чи Вашої дитини з'явився якийсь побічний ефект, який турбує Вас або не зникає.

Це не всі можливі побічні ефекти абакавіру сульфату і ламівудину. Для отримання додаткової інформації зверніться до свого лікаря або фармацевта.

Зателефонуйте своєму лікарю по медичну консультацію щодо побічних ефектів.

Як слід зберігати абакавіру сульфату та ламівудину таблетки для пероральної суспензії?

Зберігати абакавіру сульфат і ламівудин таблетки при 25 °C (77 °F); переміщення дозволені за температури 15-30 °C (від 59 ° до 86 ° F) [Див. USP контрольована кімнатна температура].

Зберігати абакавіру сульфату та ламівудину та всі інші ліки в недоступному для дітей місці.

Загальна інформація для безпечного та ефективного використання абакавіру сульфату та ламівудину таблеток для пероральної суспензії

Абакавіру сульфату та ламівудину не заважають Вам або Вашій дитині поширювати ВІЛ іншим людям статтевим шляхом, через голки шприців або через Вашу кров чи кров Вашої дитини. Поговоріть зі своїм лікарем про безпечні сексуальні практики, які захистять Вашого партнера. Ніколи не діліться голками. Не діліться особистими предметами, які можуть мати на себе кров або тілесні рідини, наприклад, зубні щітки або леза для гоління.

Ліки іноді призначаються для цілей, відмінних від тих, що вказані в Керівництві з лікарських засобів. Не використовуйте абакавіру сульфат і ламівудин для цілей, для яких він не призначався. Не давайте абакавіру сульфат і ламівудин іншим людям, навіть якщо вони мають ті самі симптоми, які є у Вас. Це може їм нашкодити.

У цьому Керівництві з лікарських засобів вказується найважливіша інформація про абакавіру сульфат і ламівудин. Якщо Ви хочете отримати більше інформації, зверніться до свого медичного працівника. Ви можете попросити свого лікаря або фармацевта надати інформацію про абакавіру сульфат і ламівудин, які наведена для медичних працівників.

Які інгредієнти в абакавіру сульфату та ламівудину таблетки для пероральної суспензії?

Активні інгредієнти: абакавіру сульфат і ламівудин

Неактивні інгредієнти: мікрокристалічна целюлоза, гліколят крохмалю натрію, гіпромелоза, кукурудзяний крохмаль, полуничний крем (PHS132963), аспартам, колоїдний кремнійдіоксид, стеарат магнію та очищена вода.

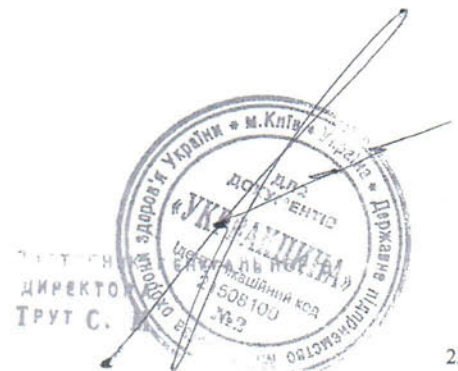
Інші зазначені вище бренди є зареєстрованими товарними знаками відповідних власників та не є власністю компанії Ципла Лтд.

Видано: травень 2011 р.

Це Керівництво з лікарських засобів було схвалено Управлінням харчових продуктів і медикаментів США.

Ципла Лтд.

Мумбай Центральний, Мумбаї, ІНДІЯ



Інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами ВООЗ

До ресстраційного посвідчення

№ _____

від _____

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use abacavir sulfate and lamivudine safely and effectively. See full prescribing information for abacavir sulfate and lamivudine.

Abacavir Sulfate and Lamivudine tablets for oral suspension 60 mg/30 mg

WARNINGS: RISK OF HYPERSENSITIVITY REACTIONS, LACTIC ACIDOSIS AND SEVERE HEPATOMEGALY, AND EXACERBATIONS OF HEPATITIS
See full prescribing information for complete boxed warning.

- Serious and sometimes fatal hypersensitivity reactions have been associated with abacavir-containing products (5.1)
- Hypersensitivity to abacavir is a multi-organ clinical syndrome. (5.1)
- Patients who carry the HLA-B*5701 allele are at high risk for experiencing a hypersensitivity reaction to abacavir. (5.1)
- Discontinue abacavir sulfate and lamivudine as soon as a hypersensitivity reaction is suspected. Regardless of HLA-B*5701 status, permanently discontinue abacavir sulfate and lamivudine if hypersensitivity cannot be ruled out, even when other diagnoses are possible. (5.1)
- Following a hypersensitivity reaction to abacavir, NEVER restart abacavir sulfate and lamivudine or any other abacavir-containing product. (5.1)
- Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogues. (5.2)
- Severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who are co-infected with hepatitis B virus (HBV) and human immunodeficiency virus (HIV-1) and have discontinued lamivudine, a component of abacavir sulfate and lamivudine. Monitor hepatic function closely in these patients and, if appropriate, initiate anti-hepatitis B treatment. (5.3)

INDICATIONS AND USAGE
 Abacavir sulfate and lamivudine, a combination of abacavir and lamivudine, both nucleoside analogue HIV-1 reverse transcriptase inhibitors, are indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection. (1)

DOSE AND ADMINISTRATION
 A medication guide and warning card should be dispensed with each new prescription and refill. (2)
 Pediatric patients 3 months and Older. Dosage should be based on body weight (2.2)
 Do not prescribe for patients requiring a dosage adjustment or patients with hepatic impairment. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
 Scored tablets for oral suspension contain 60 mg of abacavir and 30 mg of lamivudine. (3)

CONTRAINDICATIONS
 Previously demonstrated hypersensitivity to abacavir or any other component of the product. (4, 5.1)
 Hepatic impairment. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS
 See boxed warning for information about the following: hypersensitivity reactions, lactic acidosis and severe hepatomegaly, and severe acute exacerbations of hepatitis B. (5.1, 5.2, 5.3)
 Hepatic decompensation, some fatal, has occurred in HIV-1/HCV co-infected patients receiving combination antiretroviral therapy and interferon alfa with or without ribavirin. Discontinue abacavir sulfate and lamivudine as medically appropriate and consider dose reduction or discontinuation of interferon alfa, ribavirin, or both. (5.4)
 Immune reconstitution syndrome (5.5) and redistribution/accumulation of body fat have been reported in patients treated with combination antiretroviral therapy. (5.6)
 Abacavir sulfate and lamivudine should not be administered with other lamivudine- or zidovudine- containing products or emtricitabine-containing products. (5.8)
 Pancreatitis: Use with caution in pediatric patients with a history of pancreatitis or other significant risk factors for pancreatitis. Discontinue treatment as clinically appropriate. (5.9)

ADVERSE REACTIONS

- The most commonly reported adverse reactions of at least moderate intensity (incidence $\geq 5\%$ in an abacavir HIV-1 clinical study were drug hypersensitivity, insomnia, depression/depressed mood, headache/migraine, fatigue/malaise/dizziness/vertigo, nausea, and diarrhea. (6.1)
- Abacavir: The most commonly reported adverse reactions of at least moderate intensity (incidence $\geq 5\%$) in pediatric HIV-1 clinical studies were fever and/or chills, nausea and vomiting, skin rashes, and ear/nose/throat infections (6.1)
- Lamivudine: The most commonly reported adverse reactions (incidence $\geq 15\%$) in pediatric patients were fever and cough (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Cipla Ltd. at 91-22-2578 7825, or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Ethanol: Decreases elimination of abacavir. (7.2)
- Methadone: An increased methadone dose may be required in a small number of patients. (7.4)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and MEDICATION GUIDE.

Revised: May 2011

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: RISK OF HYPERSENSITIVITY REACTIONS, LACTIC ACIDOSIS AND SEVERE HEPATOMEGALY, AND EXACERBATIONS OF HEPATITIS B

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Pediatric Patients

2.2 Dosage Adjustment

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reaction

5.2 Lactic Acidosis and Severe Hepatomegaly With Steatosis

5.3 Patients With HIV-1 and Hepatitis B Virus Co-Infection

5.4 Use With Interferon- and Ribavirin-Based Regimens

5.5 Immune Reconstitution Syndrome

5.6 Fat Redistribution

5.7 Myocardial Infarction

5.8 Use With Other Abacavir-, Lamivudine- and/or Emtricitabine-Containing Products

5.9 Pancreatitis

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Ethanol

7.2 Interferon- and Ribavirin-Based Regimens

7.3 Methadone

7.4 Trimethoprim/Sulfamethoxazole (TMP/SMX)

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.3 Nursing Mothers

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

1 INDICATIONS AND USAGE

Abacavir sulfate and lamivudine tablet for oral suspension, in combination with other antiretroviral agents, are indicated for the treatment of HIV-1 infection.

Additional important information on the use of abacavir sulfate and lamivudine for treatment of HIV-1 infection:

- Abacavir sulfate and lamivudine are one of multiple products containing abacavir. Before starting abacavir sulfate and lamivudine, review medical history for prior exposure to any abacavir-containing product in order to avoid reintroduction in a patient with a history of hypersensitivity to abacavir (see Warnings and Precautions (5.1), Adverse Reactions (6)).
- As part of a triple-drug regimen, abacavir sulfate and lamivudine tablets for oral suspension are recommended for use with antiretroviral agents from different pharmacological classes and not with other nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- A Medication Guide and Warning Card that provide information about recognition of hypersensitivity reactions should be dispensed with each new prescription and refill.
- Take abacavir and lamivudine on an empty stomach.

2.1 Pediatric Patients

The recommended oral dosage of abacavir sulfate and lamivudine in HIV-1-infected pediatric patients 3 months and older is abacavir 8 mg/kg twice daily (up to a maximum of 300 mg twice daily) and lamivudine 4 mg/kg twice daily (up to a maximum of 150 mg twice daily) in combination with other antiretroviral agents is provided in table 1.

Table 1. Dosing Recommendations for Abacavir Sulfate and Lamivudine Tablets for Oral Suspension Pediatric Patients

Weight (kg)	Dosage Regimen Using Scored Abacavir Sulfate and Lamivudine Tablets for Oral Suspension, 60 mg/30 mg		Total Daily Dose (mg)
	AM Dose (mg)	PM Dose (mg)	
5	½ tablet (30 mg A/15 mg L)	1 tablet (60 mg A/30 mg L)	90A/45L
6 - < 9	1 tablet (60 mg A/30 mg L)	1 tablet (60 mg A/30 mg L)	120A/60L
9 - < 12	1.5 tablets (90 mg A/45 mg L)	1.5 tablets (90 mg A/45 mg L)	180A/90L
12 - < 17	2 tablets (120 mg A/60 mg L)	2 tablets (120 mg A/60 mg L)	240A/120L
17 - < 20	2.5 tablets (150 mg A/75 mg L)	2.5 tablets (150 mg A/75 mg L)	300A/150L
20 - < 25	3 tablets (180 mg A/90 mg L)	3 tablets (180 mg A/90 mg L)	360A/180L
25 - < 29	3.5 tablets (210 mg A/105 mg L)	3.5 tablets (210 mg A/105 mg L)	420A/210L
29 - < 35	4 tablets (240 mg A/120 mg L)	4 tablets (240 mg A/120 mg L)	480A/240L
≥35	5 tablets (300 mg A/150 mg L) ^a	5 tablets (300 mg A/150 mg L) ^a	600A/300L

A= abacavir sulfate; L= lamivudine

^a For recommended doses of abacavir 300 mg twice daily and lamivudine 150 mg twice daily (adult maximum daily dose), the adult formulations (abacavir 300 mg tablet and lamivudine 150 mg tablet) can be used.

Method of Preparation

For children unable to swallow tablets, the following procedure can be used:

- Place the tablet(s) in a container and add two teaspoonsfuls (10 mL) of drinking water per tablet.
- Swirl the container until the tablet(s) breaks up into pieces small enough for the child to swallow. A spoon can be used to crush the pieces, if needed.
- Drink the mixture within 1 hour.
- Rinse the container with an additional small amount of water and drink the contents to assure that the entire dosage is taken.

DO NOT MIX THE ABACAVIR SULFATE AND LAMIVUDINE TABLETS FOR ORAL SUSPENSION WITH ANY LIQUID OTHER THAN WATER.

2.2 Dose Adjustment

Because abacavir sulfate and lamivudine tablets for oral suspension are a fixed-dose combination, it should not be prescribed for:

- patients requiring dosage adjustment such as those with creatinine clearance <50 mL/min
- patients with hepatic impairment.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Abacavir sulfate and lamivudine tablets for oral suspension contain 60 mg of abacavir as abacavir sulfate and 30 mg of lamivudine. The tablets are scored, white to off white colored, capsule shaped, and uncoated tablets with central breakline on one side and 'C' debossed on other side.

4 CONTRAINDICATIONS

Abacavir sulfate and lamivudine tablets for oral suspension are contraindicated in patients with:

- previously demonstrated hypersensitivity to abacavir or to any other component of the product.
- Never restart abacavir and lamivudine or any other abacavir-containing product following a hypersensitivity reaction to abacavir, regardless of HLA-B*5701 status [see WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.1), ADVERSE REACTIONS (6)].
- hepatic impairment [see Use in Specific Populations (8.7)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reaction

Serious and sometimes fatal hypersensitivity reactions have been associated with abacavir and lamivudine and other abacavir-containing products. Patients who carry the HLA-B*5701 allele are at high risk for experiencing a hypersensitivity reaction to abacavir. Prior to initiating therapy with abacavir, screening for the HLA-B*5701 allele is recommended; this approach has been found to decrease the risk of a hypersensitivity reaction. Screening is also recommended prior to reinitiation of abacavir in patients of unknown HLA-B*5701 status who have previously tolerated abacavir. For HLA-B*5701-positive patients, treatment with an abacavir-containing regimen is not recommended and should be considered only with close medical supervision and under exceptional circumstances when the potential benefit outweighs the risk.

HLA-B*5701-negative patients may develop a hypersensitivity reaction to abacavir; however, this occurs significantly less frequently than in HLA-B*5701-positive patients. Regardless of HLA-B*5701 status, permanently discontinue Abacavir and lamivudine if hypersensitivity cannot be ruled out, even when other diagnoses are possible.

Important information on signs and symptoms of hypersensitivity, as well as clinical management, is presented below.

Signs and symptoms of Hypersensitivity: Hypersensitivity to abacavir is a multi-organ clinical syndrome usually characterized by a sign or symptom in two or more of the following groups:

Group 1: Fever

Group 2: Rash

Group 3: Gastrointestinal (including nausea, vomiting, diarrhea, or abdominal pain)

Group 4: Constitutional (including generalized malaise, fatigue, or achiness)

Group 5: Respiratory (including dyspnea, cough, or pharyngitis)

Hypersensitivity to abacavir following the presentation of a single sign or symptom has been reported infrequently.

Hypersensitivity to abacavir was reported in approximately 8% of 2,670 patients (n = 206) in 9 clinical trials (range: 2% to 9%) with enrollment from November 1999 to February 2002. Data on time to onset and symptoms of suspected hypersensitivity were collected on a detailed data collection module. The frequencies of symptoms are shown in Figure 1. Symptoms usually appeared within the first 6 weeks of treatment with abacavir, although the reaction may occur at any time during therapy. Median time to onset was 9 days; 89% appeared within the first 6 weeks; 95% of patients reported symptoms from 2 or more of the 5 groups listed above.

5.4 Use With Interferon- and Ribavirin-Based Regimens

In vitro studies have shown ribavirin can reduce the phosphorylation of pyrimidine nucleoside analogues such as lamivudine, a component of abacavir sulfate and lamivudine tablets. Although no evidence of a pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction (e.g., loss of HIV-1/HCV virologic suppression) was seen when ribavirin was coadministered with lamivudine in HIV-1/HCV co-infected subjects [see Clinical Pharmacology (12.3)], hepatic decompensation (some fatal) has occurred in HIV-1/HCV co-infected subjects receiving combination antiretroviral therapy for HIV-1 and interferon alfa with or without ribavirin. Patients receiving interferon alfa with or without ribavirin and abacavir and lamivudine should be closely monitored for treatment-associated toxicities, especially hepatic decompensation. Discontinuation of abacavir and lamivudine should be considered as medically appropriate. Dose reduction or discontinuation of interferon alfa, ribavirin, or both should also be considered if worsening clinical toxicities are observed, including hepatic decompensation (e.g., Childs Pugh >6) (See the complete prescribing information for interferon and ribavirin).

5.5 Immune Reconstitution Syndrome

Immune reconstitution syndrome has been reported in patients treated with combination antiretroviral therapy, including abacavir and lamivudine. During the initial phase of combination antiretroviral treatment, patients whose immune system responds may develop an inflammatory response to indolent or residual opportunistic infections (such as *Mycobacterium avium* infection, cytomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia [PCP], or tuberculosis), which may necessitate further evaluation and treatment.

5.6 Fat Redistribution

Redistribution/accumulation of body fat including central obesity, dorsocervical fat enlargement (buffalo hump), peripheral wasting, facial wasting, breast enlargement, and "cushingoid appearance" have been observed in patients receiving antiretroviral therapy. The mechanism and long-term consequences of these events are currently unknown. A causal relationship has not been established.

5.7 Myocardial Infarction

In a published prospective, observational, epidemiological study designed to investigate the rate of myocardial infarction in patients on combination antiretroviral therapy, the use of abacavir within the previous 6 months was correlated with an increased risk of myocardial infarction (MI).¹ In a sponsor-conducted pooled analysis of clinical trials, no excess risk of myocardial infarction was observed in abacavir-treated subjects as compared with control subjects. In totality, the available data from the observational cohort and from clinical trials are inconclusive.

As a precaution, the underlying risk of coronary heart disease should be considered when prescribing antiretroviral therapies, including abacavir, and action taken to minimize all modifiable risk factors (e.g., hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, and smoking).

5.8 Use With Other Abacavir-, Lamivudine-, and/or Emtricitabine-Containing Products

Abacavir sulfate and lamivudine tablets for oral suspension contain fixed doses of 2 nucleoside analogues, abacavir and lamivudine, and should not be administered concomitantly with other abacavir-containing and/or lamivudine-containing products including ZIAGEN[®] (abacavir sulfate), EPVIR[®] and EPVIR[®]-HBV (lamivudine), COMBIVIR[®] (lamivudine and zidovudine), EPZICOM[®] (abacavir sulfate and lamivudine), TRIZIVIR[®] (abacavir sulfate, lamivudine, and zidovudine); or emtricitabine-containing products, including ATRIPLA[®] (efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate), EMTRIVA[®] (emtricitabine), or TRUVADA[®] (emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate).

5.9 Pancreatitis

In pediatric patients with a history of prior antiretroviral nucleoside exposure, a history of pancreatitis, or other significant risk factors for the development of pancreatitis, lamivudine should be used with caution. Treatment with lamivudine, one component of abacavir sulfate and lamivudine, should be stopped immediately if clinical signs, symptoms, or laboratory abnormalities suggestive of pancreatitis occur [see Adverse Reactions (6.1)].

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Serious and sometimes fatal hypersensitivity reaction. In one study, once-daily dosing of abacavir was associated with more severe hypersensitivity reactions [see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1)].
- Lactic acidosis and severe hepatomegaly [see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2)].
- Acute exacerbations of hepatitis B [see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.3)].
- Hepatic decompensation in patients co-infected with HIV-1 and Hepatitis C [see Warnings and Precautions (5.4)].
- Immune reconstitution syndrome [see Warnings and Precautions (5.5)].
- Fat redistribution [see Warnings and Precautions (5.6)].

- Myocardial infarction [see Warnings and Precautions (5.7)].
- Pancreatitis [see Warnings and Precautions (5.9)].

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical studies of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

Abacavir and lamivudine

Adults: Therapy Naive Adults: Treatment-emergent clinical adverse reactions (rated by the investigator as moderate or severe) with a $\geq 5\%$ frequency during therapy with abacavir 600 mg once daily or abacavir 300 mg twice daily, both in combination with lamivudine 300 mg once daily and efavirenz 600 mg once daily are listed in Table 2.

Table 2. Treatment-Emergent (All Causality) Adverse Reactions of at Least Moderate Intensity (Grades 2-4, $\geq 5\%$ Frequency) in Therapy-Naive Adults (CNA30021) Through 48 Weeks of Treatment

Adverse Event	Abacavir 600 mg q.d. plus Lamivudine plus Efavirenz (n = 384)	Abacavir 300 mg b.i.d. plus Lamivudine plus Efavirenz (n = 386)
Drug hypersensitivity^{a,b}	9%	7%
Insomnia	7%	9%
Depression/Depressed mood	7%	7%
Headache/Migraine	7%	6%
Fatigue/Malaise	6%	8%
Dizziness/Vertigo	6%	6%
Nausea	5%	6%
Diarrhea ^a	5%	5%
Rash	5%	5%
Pyrexia	5%	3%
Abdominal pain/gastritis	4%	5%
Abnormal dreams	4%	5%
Anxiety	3%	5%

^a Subjects receiving abacavir 600 mg once daily, experienced a significantly higher incidence of severe drug hypersensitivity reactions and severe diarrhea compared with subjects who received abacavir 300 mg twice daily. Five percent (5%) of subjects receiving abacavir 600 mg once daily had severe drug hypersensitivity reactions compared with 2% of subjects receiving abacavir 300 mg twice daily. Two percent (2%) of subjects receiving abacavir 600 mg once daily had severe diarrhea while none of the subjects receiving abacavir 300 mg twice daily had this event.

^b Study CNA30024 was a multi-center, double-blind, controlled study in which 649 HIV-1 infected, therapy-naive adults were randomized and received either abacavir (300 mg twice daily), lamivudine (150 mg twice daily), and efavirenz (600 mg once daily) or zidovudine (300 mg twice daily), lamivudine (150 mg twice daily), and efavirenz (600 mg once daily). CNA30024 used double-blind ascertainment of suspected hypersensitivity reactions. During the blinded portion of the study, suspected hypersensitivity to abacavir was reported by investigators in 9% of 324 subjects in the abacavir group and 3% of 325 subjects in the zidovudine group.

Laboratory Abnormalities: Laboratory abnormalities observed in clinical studies of abacavir sulfate were anemia, neutropenia, liver function test abnormalities, and elevations of CPK, blood glucose, and triglycerides. Additional laboratory abnormalities observed in clinical studies of lamivudine were thrombocytopenia and elevated levels of bilirubin, amylase, and lipase.

The frequencies of treatment-emergent laboratory abnormalities were comparable between treatment groups in Study CNA30021.

Endocrine and Metabolic: Hypertglycemia.

General: Weakness.

Hemic and Lymphatic: Aplastic anemia, anemia (including pure red cell aplasia and severe anemias progressing on therapy), lymphadenopathy, splenomegaly.

Hepatic and Pancreatic: Lactic acidosis and hepatic steatosis [see Warnings and Precautions (5.2)], posttreatment exacerbation of hepatitis B [see WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.3)].

Hypersensitivity: Sensitization reactions (including anaphylaxis), urticaria.

Musculoskeletal: Muscle weakness, CPK elevation, rhabdomyolysis.

Nervous: Paresthesia, peripheral neuropathy, seizures.

Respiratory: Abnormal breath sounds/wheezing.

Skin: Alopecia, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome.

7 DRUG INTERACTIONS

- No drug interaction studies have been conducted using abacavir sulfate and lamivudine tablets for oral suspension [see Clinical Pharmacology (12.3)].

7.1 Ethanol

Abacavir: Abacavir has no effect on the pharmacokinetic properties of ethanol. Ethanol decreases the elimination of abacavir causing an increase in overall exposure [see Clinical Pharmacology (12.3)].

7.2 Interferon- and Ribavirin-Based Regimens

Lamivudine: Although no evidence of a pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction (e.g., loss of HIV-1/HCV virologic suppression) was seen when ribavirin was coadministered with lamivudine in HIV-1/HCV co-infected subjects, hepatic decompensation (some fatal) has occurred in HIV-1/HCV co-infected subjects receiving combination antiretroviral therapy for HIV 1 and interferon alfa with or without ribavirin [see Warnings and Precautions (5.4), Clinical Pharmacology (12.3)].

7.3 Methadone

Abacavir: The addition of methadone has no clinically significant effect on the pharmacokinetic properties of abacavir. In a study of 11 HIV-1-infected subjects receiving methadone-maintenance therapy with 600 mg of abacavir twice daily (twice the currently recommended dose), oral methadone clearance increased [see Clinical Pharmacology (12.3)]. This alteration will not result in a methadone dose modification in the majority of patients; however, an increased methadone dose may be required in a small number of patients.

7.4 Trimethoprim/Sulfamethoxazole (TMP/SMX)

Lamivudine: No change in dose of either drug is recommended [see Clinical Pharmacology (12.3)]. There is no information regarding the effect on lamivudine pharmacokinetics of higher doses of TMP/SMX such as those used to treat PCP.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Abacavir and lamivudine: Pregnancy Category C. There are no adequate and well-controlled studies of abacavir and lamivudine in pregnant women. Reproduction studies with abacavir and lamivudine have been performed in animals (see abacavir and lamivudine sections below). Abacavir and lamivudine should be used during pregnancy only if the potential benefits outweigh the risks.

Abacavir: Studies in pregnant rats showed that abacavir is transferred to the fetus through the placenta. Fetal malformations (increased incidences of fetal anasarca and skeletal malformations) and developmental toxicity (depressed fetal body weight and reduced crown-rump length) were observed in rats at a dose which produced 35 times the human exposure, based on AUC. Embryonic and fetal toxicities (increased resorptions, decreased fetal body weights) and toxicities to the offspring (increased incidence of stillbirth and lower body weights) occurred at half of the above-mentioned dose in separate fertility studies conducted in rats. In the rabbit, no developmental toxicity and no increases in fetal malformations occurred at doses that produced 8.5 times the human exposure at the recommended dose based on AUC.

Lamivudine: Studies in pregnant rats showed that lamivudine is transferred to the fetus through the placenta. Reproduction studies with orally administered lamivudine have been performed in rats and rabbits at doses producing plasma levels up to approximately 35 times that for the recommended adult HIV dose. No evidence of teratogenicity due to lamivudine was observed. Evidence of early embryolethality was seen in the rabbit at exposure levels similar to those observed in humans, but there was no indication of this effect in the rat at exposure levels up to 35 times those in humans.

8.2 Nursing Mothers

The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-1-infected mothers not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1 infection.

Abacavir: Abacavir is secreted into the milk of lactating rats.

Lamivudine: Lamivudine is excreted in human breast milk and into the milk of lactating rats.

Because of both the potential for HIV-1 transmission and the potential for serious adverse reactions in nursing infants, **mothers should be instructed not to breastfeed if they are receiving abacavir and lamivudine.**

8.3 Pediatric Use

Abacavir: The safety and effectiveness of abacavir have been established in pediatric patients 3 months to 13 years of age. Use of abacavir in these age groups is supported by pharmacokinetic studies and evidence from adequate and well-controlled studies of abacavir in adults and pediatric patients [see DOSAGE AND ADMINISTRATION (2.1), CLINICAL PHARMACOLOGY (12.3), CLINICAL STUDIES (14.2)].

Lamivudine: The safety and effectiveness of twice-daily lamivudine in combination with other antiretroviral agents have been established in pediatric patients 3 months of age and older [see ADVERSE REACTIONS (6.1), CLINICAL PHARMACOLOGY (12.3), CLINICAL STUDIES (14.2)].

8.4 Geriatric Use

Clinical studies of abacavir and lamivudine did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy [see Dosage and Administration (2.2), Use in Specific Populations (8.6, 8.7)].

8.5 Patients With Impaired Renal Function

Abacavir and lamivudine tablets for oral suspension are not recommended for patients with impaired renal function (creatinine clearance < 50 mL/min) because the formulation is a fixed dose combination and the dosage of the individual components cannot be adjusted.

8.6 Patients With Impaired Hepatic Function

Abacavir and lamivudine tablets for oral suspension are contraindicated for patients with hepatic impairment because abacavir sulfate is contraindicated in patients with moderate or severe hepatic impairment and because the dose of the individual components of the fixed-dose combination cannot be adjusted for patients with mild hepatic impairment..

10 OVERDOSAGE

Abacavir: There is no known antidote for abacavir. It is not known whether abacavir can be removed by peritoneal dialysis or hemodialysis.

Lamivudine: One case of an adult ingesting 6 grams of lamivudine was reported; there were no clinical signs or symptoms noted and hematologic tests remained normal. It is not known whether lamivudine can be removed by peritoneal dialysis or hemodialysis.

11 DESCRIPTION

Abacavir sulfate and lamivudine tablet for oral suspension 60/30mg contain the following 2 synthetic nucleoside analogues: abacavir sulfate and lamivudine with inhibitory activity against HIV-1. Abacavir sulfate and lamivudine tablets are for oral administration. Each uncoated tablet contains the active ingredients 60 mg of abacavir as abacavir sulfate and 30 mg lamivudine and the inactive ingredients microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, hypromellose, corn starch, strawberry cream (PHS132963), aspartame, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, and purified water.

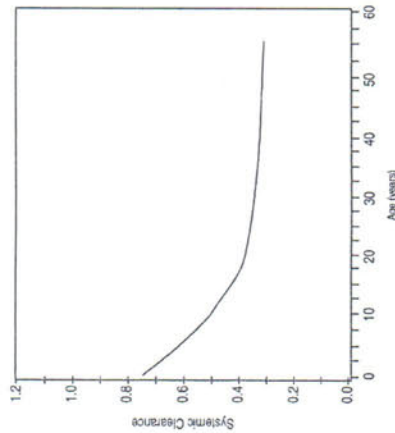
Pediatric Patients

Abacavir: The pharmacokinetics of abacavir have been studied after either single or repeat doses of abacavir in 68 pediatric patients. Following multiple-dose administration of abacavir 8 mg/kg twice daily, steady-state AUC₍₀₋₂₄₎ and C_{max} were 9.8±4.56 mcg•hr/mL and 3.71±1.36 mcg/mL (mean±SD), respectively (see Use in Specific Populations (8.4)).

Lamivudine: In Study NUCA2002, the pharmacokinetic properties of lamivudine were assessed in a subset of 57 HIV-1-infected pediatric patients (age range: 4.8 months to 16 years, weight range: 5 to 66 kg) after oral and I.V. administration of 1, 2, 4, 8, 12, and 20 mg/kg/day. In the 9 infants and children (range: 5 months to 12 years of age) receiving oral solution 4 mg/kg twice daily (the usual recommended pediatric dose), absolute bioavailability was 66% ± 26% (mean ± SD), which was less than the 86% ± 16% (mean ± SD) observed in adults. The mechanism for the diminished absolute bioavailability of lamivudine in infants and children is unknown.

Systemic clearance decreased with increasing age in pediatric patients, as shown in Figure 2.

Figure 2: Systemic Clearance (L/hr.kg) of Lamivudine in Relation to Age



After oral administration of lamivudine 4 mg/kg twice daily to 11 pediatric patients ranging from 4 months to 14 years of age, C_{max} was 1.1 ± 0.6 mcg/mL and the half-life was 2.0 ± 0.6 hours. (In adults with similar blood sampling, the half-life was 3.7 ± 1 hour.) Total exposure to lamivudine, as reflected by mean AUC values, was comparable between pediatric patients receiving an 8 mg/kg/day dose and adults receiving a 4 mg/kg/day dose.

Distribution of lamivudine into the cerebrospinal fluid (CSF) was assessed in 38 pediatric patients after multiple oral dosing with lamivudine. CSF samples were collected between 2 and 4 hours post-dose. At the dose of 8 mg/kg/day, CSF lamivudine concentrations in 8 patients ranged from 5.6% to 30.9% (mean ± SD of 14.2% ± 7.9%) of the concentration in a simultaneous serum sample, with CSF lamivudine concentrations ranging from 0.04 to 0.3 mcg/mL.

Limited, uncontrolled pharmacokinetic and safety data are available from the administration of lamivudine (and zidovudine) to 36 infants, up to 1 week of age, in two studies in South Africa. In these studies, lamivudine clearance was substantially reduced in 1-week-old neonates relative to pediatric patients (>3 months of age) studied previously. There is insufficient information to establish the time course of changes in clearance between the immediate neonatal period and the age ranges of >3 months old (see Adverse Reactions (6.1)).

Geriatric Patients: The pharmacokinetics of abacavir and lamivudine have not been studied in subjects over 65 years of age.

Gender: Abacavir: A population pharmacokinetic analysis in HIV-1 infected male (n = 304) and female (n = 67) subjects showed no gender differences in abacavir AUC normalized for lean body weight.

Lamivudine: A pharmacokinetic study in healthy male (n = 12) and female (n = 12) subjects showed no gender differences in lamivudine AUC₀₋₂₄ normalized for body weight.

Race: Abacavir: There are no significant differences between blacks and Caucasians in abacavir pharmacokinetics.

Lamivudine: There are no significant differences in lamivudine pharmacokinetics.

Drug Interactions: The drug interactions described are based on studies conducted with the individual nucleoside analogues. In humans, abacavir and lamivudine are not significantly metabolized by cytochrome P450 enzymes nor do they inhibit or induce this enzyme system; therefore, it is unlikely that clinically significant drug interactions will occur with drugs metabolized through these pathways.

Abacavir: Lamivudine and Zidovudine: Fifteen HIV-1 infected subjects were enrolled in a crossover-designed drug interaction study evaluating single doses of abacavir (600 mg), lamivudine (150 mg), and zidovudine (300 mg) alone or in combination. Analysis showed no clinically relevant changes in the pharmacokinetics of abacavir with the addition of lamivudine or zidovudine or the combination of lamivudine and zidovudine. Lamivudine exposure (AUC decreased 15%) and zidovudine exposure (AUC increased 40%) did not show clinically relevant changes with concurrent abacavir.

Methadone: In a study of 11 HIV-1 infected subjects receiving methadone-maintenance therapy (40 mg and 90 mg daily) with 600 mg of abacavir twice daily (twice the currently recommended dose), oral methadone clearance increased 22% (90% CI: 6% to 42%) (see Drug Interactions (7.3)).

Lamivudine: Zidovudine: No clinically significant alterations in lamivudine or zidovudine pharmacokinetics were observed in 12 asymptomatic HIV-1-infected adult subjects given a single dose of zidovudine (200 mg) in combination with multiple doses of lamivudine (300 mg q 12 hr).

Ribavirin: In vitro data indicate ribavirin reduces phosphorylation of lamivudine, stavudine, and zidovudine. However, no pharmacokinetic (e.g., plasma concentrations or intracellular triphosphorylated active metabolite concentrations) or pharmacodynamic (e.g., loss of HIV-1/HCV virologic suppression) interaction was observed when ribavirin and lamivudine (n = 18), stavudine (n = 10), or zidovudine (n = 6) were coadministered as part of a multi-drug regimen to HIV-1/HCV co-infected subjects (see Warnings and Precautions (5.4)).

The effects of other coadministered drugs on abacavir or lamivudine are provided in Table 7.

Table 7. Effect of Coadministered Drugs on Abacavir and Lamivudine AUC
Note: ROUTINE DOSE MODIFICATION OF ABACAVIR AND LAMIVUDINE IS NOT WARRANTED WITH COADMINISTRATION OF THE FOLLOWING DRUGS.

Drugs That May Alter Abacavir Blood Concentrations			
Coadministered Drug and Dose	Abacavir Dose	n	Abacavir Concentrations
Ethanol 0.7 g/kg	Single 600 mg	24	AUC
			Variability
Drugs That May Alter Lamivudine Blood Concentrations			
Coadministered Drug and Dose	Lamivudine Dose	n	Lamivudine Concentrations
Nelfinavir 750 mg q 8 hr x 7 to 10 days	Single 150 mg	11	AUC
			Variability
Trimethoprim Sulfamethoxazole 800 mg daily x 5 days	Single 300 mg	14	AUC
			Variability

↑ = Increase; ↔ = no significant change; AUC = area under the concentration versus time curve; CI = confidence interval.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action: Abacavir: Abacavir is a carbocyclic synthetic nucleoside analogue. Abacavir is converted by cellular enzymes to the active metabolite, carbovir triphosphate (CBV-TP), an analogue of deoxyguanosine-5'-triphosphate (dGTP). CBV-TP inhibits the activity of HIV-1 reverse transcriptase (RT) both by competing with the natural substrate dGTP and by its incorporation into viral DNA. The lack of a 3'-OH group in the incorporated nucleotide analogue prevents the formation of the 5' to 3' phosphodiester linkage essential for DNA chain elongation, and therefore, the viral DNA growth is terminated. CBV-TP is a weak inhibitor of cellular DNA polymerases α, β, and γ.

Lamivudine: Lamivudine is a synthetic nucleoside analogue. Intracellularly lamivudine is phosphorylated to its active 5'-triphosphate metabolite, lamivudine triphosphate (3TC-TP). The principal mode of action of 3TC-TP is inhibition of RT via DNA chain termination after incorporation of the nucleotide analogue. CBV-TP and 3TC-TP are weak inhibitors of cellular DNA polymerases α, β, and γ.

- a Subjects achieved and maintained confirmed HIV-1 RNA < 50 copies/mL (<400 copies/mL) through Week 48 (Roche AMPLICOR Ultra-sensitive HIV-1 MONITOR® standard test version 1.0).
- b Includes viral rebound, failure to achieve confirmed < 50 copies/mL (<400 copies/mL) by Week 48, and insufficient viral load response.
- c Includes consent withdrawn, lost to follow-up, protocol violations, clinical progression, and other.

After 48 weeks of therapy, the median CD4+ cell count increases from baseline were 188 cells/mm³ in the group receiving abacavir 600 mg once daily and 200 cells/mm³ in the group receiving abacavir 300 mg twice daily. Through Week 48, 6 subjects (2%) in the group receiving abacavir 600 mg once daily (4 CDC classification C events and 2 deaths) and 10 subjects (3%) in the group receiving abacavir 300 mg twice daily (7 CDC classification C events and 3 deaths) experienced clinical disease progression. None of the deaths were attributed to study medications.

14.2 Pediatric Patients

Therapy-Experienced Pediatric Patients: CNAS3006 was a randomized, double-blind study comparing abacavir 8 mg/kg twice daily plus lamivudine 4 mg/kg twice daily plus zidovudine 180 mg/m² twice daily versus lamivudine 4 mg/kg twice daily plus zidovudine 180 mg/m² twice daily. Two hundred and five therapy-experienced pediatric patients were enrolled: female (56%), Caucasian (77%), black (50%), Hispanic (30%), median age of 5.4 years, baseline CD4+ cell percent greater than 15% (median = 27%), and median baseline plasma HIV-1 RNA of 4.6 log₁₀ copies/mL. Eighty percent and 55% of patients had prior therapy with zidovudine and lamivudine, respectively, most often in combination. The median duration of prior nucleoside analogue therapy was 2 years. At 16 weeks the proportion of patients responding based on plasma HIV-1 RNA less than or equal to 400 copies/mL was significantly higher in patients receiving abacavir plus lamivudine plus zidovudine compared with patients receiving lamivudine plus zidovudine, 13% versus 2%, respectively. Median plasma HIV-1 RNA changes from baseline were -0.53 log₁₀ copies/mL in the group receiving abacavir plus lamivudine plus zidovudine compared with -0.21 log₁₀ copies/mL in the group receiving lamivudine plus zidovudine. Median CD4+ cell count increases from baseline were 69 cells/mm³ in the group receiving abacavir plus lamivudine plus zidovudine and 9 cells/mm³ in the group receiving lamivudine plus zidovudine.

Clinical Endpoint Study: ACTG300 was a multi-center, randomized, double-blind study that provided for comparison of lamivudine plus zidovudine with didanosine monotherapy. A total of 471 symptomatic, HIV-1 infected therapy-naïve (≤ 56 days of antiretroviral therapy) pediatric patients were enrolled in these 2 treatment arms. The median age was 2.7 years (range: 6 weeks to 14 years), 58% were female, and 86% were non-Caucasian. The mean baseline CD4+ cell count was 868 cells/mm³ (mean: 1,060 cells/mm³ and range: 0 to 4,650 cells/mm³ for patients <5 years of age; mean: 419 cells/mm³ and range: 0 to 1,555 cells/mm³ for patients >5 years of age) and the mean baseline plasma HIV-1 RNA was 5.0 log₁₀ copies/mL. The median duration on study was 10.1 months for the patients receiving lamivudine plus zidovudine and 9.2 months for patients receiving didanosine monotherapy. Results are summarized in Table 9.

Table 9. Number of Patients (%) Reaching a Primary Clinical Endpoint (Disease Progression or Death)

Endpoint	Lamivudine plus Zidovudine (n = 236)	Didanosine (n = 235)
HIV 1 disease progression or death (total)	15 (6.4%)	37 (15.7%)
Physical growth failure	7 (3.0%)	6 (2.6%)
Central nervous system deterioration	4 (1.7%)	12 (5.1%)
CDC Clinical Category C	2 (0.8%)	8 (3.4%)
Death	2 (0.8%)	11 (4.7%)

15 REFERENCES

1. Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study Group. *Lancet*. 2006;371 (9522):1417-1426.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Abacavir sulfate and lamivudine are available as tablets for oral suspension. Each tablet contains 60 mg of abacavir as abacavir sulfate and 30 mg of lamivudine. The tablets are scored, white to off white colored, capsule shaped, biconvex, and uncoated tablets with central breakline on one side and 'C' debossed on other side. They are packaged as follows:

- Bottle of 60 tablets
- Bottle of 120 tablets
- Carton of 60 (6 x 10) unit of use tablets

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15° to 30°C (59° to 86°F). [See USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See Medication Guide

Abacavir: Hypersensitivity Reaction:

Inform patients:

- that a Medication Guide and Warning Card summarizing the symptoms of the abacavir hypersensitivity reaction and other product information will be dispensed by the pharmacist with each new prescription and refill of abacavir sulfate and lamivudine, and encourage the patient to read the Medication Guide and Warning Card every time to obtain any new information that may be present about abacavir sulfate and lamivudine. (The complete text of the Medication Guide is reprinted at the end of this document.)
- to carry the Warning Card with them.
- how to identify a hypersensitivity reaction (see WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.1), MEDICATION GUIDE),
- that if they develop symptoms consistent with a hypersensitivity reaction they should call their doctor right away to determine if they should stop taking abacavir sulfate and lamivudine,
- that a hypersensitivity reaction can worsen and lead to hospitalization or death if abacavir sulfate and lamivudine is not immediately discontinued.
- to not restart abacavir sulfate and lamivudine or any other abacavir-containing product following a hypersensitivity reaction because more severe symptoms can occur within hours and may include life-threatening hypotension and death.
- that a hypersensitivity reaction is usually reversible if it is detected promptly and abacavir sulfate and lamivudine is stopped right away.
- that if they have interrupted abacavir sulfate and lamivudine for reasons other than symptoms of hypersensitivity (for example, those who have an interruption in drug supply), a serious or fatal hypersensitivity reaction may occur with reintroduction of abacavir.
- that in one study, more severe hypersensitivity reactions were seen when abacavir was dosed 600 mg once daily.
- to not restart abacavir sulfate and lamivudine or any other abacavir-containing product without medical consultation and that restarting abacavir needs to be undertaken only if medical care can be readily accessed by the patient or others.

Abacavir and lamivudine should not be administered concomitantly with EPZICOM (abacavir sulfate and lamivudine), ATRIPLA (zidovudine, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate), COMBIVIR (lamivudine/zidovudine), EMTRIVA (lamivudine/zidovudine), EPVIR (lamivudine), EPVIR HBV (lamivudine), TRIZIVIR (abacavir sulfate, lamivudine, and zidovudine), TRUVADA (emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate), or ZIAGEN (abacavir sulfate).

Co-infection With HIV-1 and HBV: Patients co-infected with HIV-1 and HBV should be informed that deterioration of liver disease has occurred in some cases when treatment with lamivudine was discontinued. Patients should be advised to discuss any changes in regimen with their physician (see Warnings and Precautions (5.3)).

Lactic Acidosis/Hepatomegaly: Inform patients that some HIV-1 medicines, including abacavir sulfate and lamivudine, can cause a rare, but serious condition called lactic acidosis with liver enlargement (hepatomegaly) (see Warnings and Precautions (5.2)).

Redistribution/Accumulation of Body Fat: Inform patients that redistribution or accumulation of body fat may occur in patients receiving antiretroviral therapy and that the cause and long-term health effects of these conditions are not known at this time (see Warnings and Precautions (5.6)).

Risk of Pancreatitis: Parents or guardians should be advised to monitor pediatric patients for signs and symptoms of pancreatitis (see Warnings and Precautions (5.9)).

Information About HIV-1 infection: Abacavir sulfate and lamivudine is not a cure for HIV-1 infection and patients may continue to experience illnesses associated with HIV-1 infection, including opportunistic infections. Patients should remain under the care of a physician when using abacavir sulfate and lamivudine. Advise patients that the use of abacavir sulfate and lamivudine has not been shown to reduce the risk of transmission of HIV-1 to others through sexual contact or blood contamination. Patients should be informed to take all HIV medications exactly as prescribed.

Importance of Taking Abacavir and Lamivudine as Prescribed: Inform patients to take abacavir sulfate and lamivudine on a regular dosing schedule and to avoid missing doses. Abacavir sulfate and lamivudine tablets for oral suspension are for oral ingestion only.

COMBIVIR, EPVIR, EPVIR-HBV, EPZICOM, TRIZIVIR, ATRIPLA, EMTRIVA, TRUVADA, and ZIAGEN are registered trademarks of their respective owners and are not trademarks of Cipla Limited.

liver if you stop taking abacavir sulfate and lamivudine.

What are abacavir sulfate and lamivudine tablets for oral suspension?

Abacavir sulfate and lamivudine tablets for oral suspension contain 2 prescription medicines, abacavir and lamivudine, both used to treat HIV infection. Both of these medicines are called nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs).

- **Abacavir sulfate and lamivudine does not cure HIV infection or AIDS.**
- It is not known if abacavir sulfate and lamivudine will help your child or you live longer or have fewer of the medical problems that people get with HIV or AIDS.
- It is very important that you see your healthcare provider regularly while your child or you are taking abacavir sulfate and lamivudine.

Who should not take abacavir sulfate and lamivudine tablets for oral suspension?

Do not take abacavir sulfate and lamivudine if you or your child:

- are allergic to abacavir or any of the ingredients in abacavir sulfate and lamivudine.

See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in abacavir sulfate and lamivudine.

- have certain liver problems.

What should I tell my healthcare provider before taking or giving abacavir sulfate and lamivudine tablets for oral suspension?

Before you take or give abacavir sulfate and lamivudine tell your healthcare provider if you or your child:

- have been tested and know whether or not your child or you have a particular gene variation called HLA-B*5701.

- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if abacavir sulfate and lamivudine will harm your unborn baby. Talk to your healthcare provider if you are pregnant or plan to become pregnant.

- are breastfeeding or plan to breastfeed. Abacavir sulfate and lamivudine can pass into your breast milk. You should not breastfeed if you are taking abacavir sulfate and lamivudine. If you are a woman who has or will have a baby while taking abacavir sulfate and lamivudine, talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby. The Center for Disease Control and Prevention (CDC) recommend that HIV-infected mothers **not** breastfeed to avoid the risk of passing HIV infection to your baby.

- have hepatitis B virus infection or have other liver problems.
- have kidney problems.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and nonprescription medicines, vitamins, and herbal supplements.

Especially tell your healthcare provider if you or your child take:

- alcohol
- medicines used to treat hepatitis viruses such as interferon or ribavirin.
- methadone
- EPZICOM® (abacavir sulfate and lamivudine)
- ATRIPLA® (efavirenz, emtricitabine, and tenofovir)
- COMBIVIR® (lamivudine and zidovudine)
- EMTRIVA® (emtricitabine)
- FPIVIR or FPIVIR-HRV® (lamivudine, 3TC)

- TRIZIVIR (abacavir sulfate, lamivudine, and zidovudine)
- TRUVADA® (emtricitabine and tenofovir)
- ZIAGEN (abacavir sulfate)

Ask your healthcare provider if you are not sure if you take one of the medicines listed above. Abacavir sulfate and lamivudine may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how abacavir sulfate and lamivudine works.

Know the medicines you take. Keep a list of your medicines with you to show to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I or my child take abacavir sulfate and lamivudine tablets for oral suspension?

- Take or give abacavir sulfate and lamivudine exactly as your healthcare provider tells you to take or give it.

- The healthcare provider will tell you the right dose to take or give to your child. Your child's dose will depend on the weight of your child. For very young children who cannot swallow tablets, following procedure can be used

Method of preparation:

1. Place the tablet(s) in a container and add two teaspoonsfuls (10 mL) of drinking water per tablet.
2. Swirl the container until the tablet(s) breaks up into pieces small enough for the child to swallow. A spoon can be used to crush the pieces, if needed.
3. Drink the mixture within 1 hour.
4. Rinse the container with an additional small amount of water and drink the contents to assure that the entire dosage is taken.

DO NOT MIX THE ABACAVIR SULFATE AND LAMIVUDINE TABLETS FOR ORAL SUSPENSION WITH ANY LIQUID OTHER THAN WATER.

- Older children, who can reliably swallow tablets, can be given the appropriate dose (see Table 1) to be swallowed.

Table 1. Dosing Recommendations for Abacavir Sulfate and Lamivudine Tablets for Oral Suspension Pediatric Patients

Weight (kg)	Dosage Regimen Using Scored Abacavir Sulfate and Lamivudine Tablets for Oral Suspension, 60 mg/30 mg		Total Daily Dose (mg)
	AM Dose (mg)	PM Dose (mg)	
5	½ tablet (30 mg A/15 mg L)	1 tablet (60 mg A/30 mg L)	90A/45L
6 - < 9	1 tablet (60 mg A/30 mg L)	1 tablet (60 mg A/30 mg L)	120A/60L
9 - < 12	1.5 tablets (90 mg A/45 mg L)	1.5 tablets (90 mg A/45 mg L)	180A/90L
12 - < 17	2 tablets (120 mg A/60 mg L)	2 tablets (120 mg A/60 mg L)	240A/120L
17 - < 20	2.5 tablets (150 mg A/75 mg L)	2.5 tablets (150 mg A/75 mg L)	300A/150L

ЛІК ВІДДАЛУ
и та вироба
вакцина»

СЬКИМИ
на'єння

Україна
Т.Г.

ВИ

Л.В.
СЕНТЯ

