

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Lamivudin/Abakavir Remedica, 300 mg/600 mg, film tablete
INN: lamivudin/ abakavir

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži: 300 mg lamivudina i 600 mg abakavira.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: Sunset Yellow FCF aluminium lake (E110) 1,86 mg po film tableti.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.
Narandžaste film tablete, oblika kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Lamivudin/Abakavir Remedica je kao deo kombinovane antiretrovirusne terapije indikovano za lečenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) kod odraslih osoba, adolescenata i dece telesne mase od najmanje 25 kg (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Pre započinjanja terapije abakavirom, potrebno je sprovesti skrining svih HIV-inficiranih pacijenata i proveriti da li su nosioci HLA-B*5701 alela, bez obzira na etničku pripadnost (videti odeljak 4.4). Abakavir ne treba primenjivati kod pacijenata za koje se zna da su nosioci HLA-B*5701 alela.

4.2. Doziranje i način primene

Terapija treba da bude propisana od strane lekara koji ima iskustva u lečenju HIV infekcije.

Doziranje

Odrasli, adolescenti i deca telesne mase od najmanje 25 kg:

Preporučena doza leka Lamivudin/Abakavir Remedica je jedna tableta, jednom dnevno.

Deca telesne mase manje od 25 kg:

Lek Lamivudin/Abakavir Remedica ne treba primenjivati kod dece telesne mase manje od 25 kg, pošto tableta sadrži fiksnu kombinaciju dve aktivne supstance, te se doza ne može smanjiti.

Lek Lamivudin/Abakavir Remedica je tableta sa fiksnom kombinacijom doza i ne treba da se propisuje pacijentima kod kojih je potrebno podešavanje doze. U slučajevima gde je indikovano prekid primene ili podešavanje doze jedne od aktivnih supstanci, na raspolaganju su posebni lekovi koji sadrže ili abakavir ili lamivudin. U ovakvim slučajevima lekar treba da koristi podatke iz Sažetka karakteristika leka za svaki lek posebno.

Posebne populacije

Stariji pacijenti:

Trenutno nema dostupnih farmakokinetičkih podataka o primeni leka kod pacijenata starijih od 65 godina. Savetuje se poseban oprez u navedenoj uzrasnoj grupi zbog promena povezanih sa starenjem, kao što su smanjenje funkcije bubrega i promene hematoloških parametara.

Oštećenje funkcije bubrega:

Upotreba leka Lamivudin/Abakavir Remedica se ne preporučuje kod pacijenata čiji je klirens kreatinina manji od 50 mL/min jer nije moguće izvršiti neophodno podešavanje doze (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre:

Abakavir se primarno metaboliše u jetri. Nisu dostupni klinički podaci o primeni leka kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre, zato se ne preporučuje upotreba leka Lamivudin/Abakavir Remedica, osim ukoliko se proceni da je neophodna. Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor 5-6) potrebno je pažljivo praćenje i, ukoliko je moguće, uključujući praćenje koncentracija abakavira u plazmi (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija:

Bezbednost i efikasnost primene leka Lamivudin/Abakavir Remedica kod dece telesne mase manje od 25 kg nije još utvrđena.

Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim ne može se dati preporuka o doziranju.

Način primene

Oralna upotreba.

Lek Lamivudin/Abakavir Remedica se može uzimati sa ili bez hrane.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1. Videti odeljke 4.4 i 4.8.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

U ovom odeljku opisana su posebna upozorenja i mere opreza koja se odnose na abakavir i lamivudin. Nema dodatnih upozorenja i mera opreza relevantnih za lek Lamivudin/Abakavir Remedica.

Iako je dokazano da efikasna supresija virusa antiretrovirusnom terapijom značajno smanjuje rizik od polno prenosivih bolesti, rezidualni rizik se ne može isključiti. Potrebno je primeniti mere opreza za sprečavanje prenosa bolesti u skladu sa nacionalnim smernicama.

Reakcije preosetljivosti (videti takođe odeljak 4.8)

Abakavir je povezan sa rizikom od razvoja reakcija preosetljivosti (videti odeljak 4.8) koje se karakterišu groznicom (povišenom telesnom temperaturom) i/ili osipom i drugim simptomima koji ukazuju na zahvaćenost većeg broja organa. Pri primeni abakavira primećene su reakcije preosetljivosti, pri čemu su neke od njih bile opasne po život, a u retkim slučajevima imale su i smrtni ishod, kada nisu bile odgovarajuće zbrinute.

Kod pacijenata sa pozitivnim HLA-B*5701 alelom, rizik od ispoljavanja reakcija preosetljivosti na abakavir je veliki. Međutim, reakcije preosetljivosti na abakavir su prijavljene i kod pacijenata koji nisu nosioci ovog alela, ali sa manjom učestalošću.

Zbog toga, potrebno je pridržavati se sledećeg:

- status HLA-B*5701 mora se uvek dokumentovati pre započinjanja terapije;
- terapija lekom Lamivudin/Abakavir Remedica ne sme se započeti kod pacijenata koji su nosioci HLA-B*5701 alela, kao ni kod pacijenata koji nisu nosioci ovog alela ali kod kojih se sumnja da su imali reakciju preosetljivosti na abakavir prilikom prethodne terapije lekovima koji sadrže abakavir;
- **terapija lekom Lamivudin/Abakavir Remedica mora se prekinuti bez odlaganja**, čak i u slučaju odsustva HLA-B*5701 alela, ukoliko se sumnja na reakciju preosetljivosti. Odlaganje obustavljanja primene leka Lamivudin/Abakavir Remedica nakon ispoljavanja reakcije preosetljivosti, može uzrokovati po život opasnu reakciju;
- nakon prekida terapije lekom Lamivudin/Abakavir Remedica zbog sumnje na pojavu reakcije preosetljivosti, **lek Lamivudin/Abakavir Remedica, a ni bilo koji drugi lek koji sadrži abakavir** (npr. abakavir, zidovudin/lamivudin/abakavir, lamivudin/abakavir/dolutegravir) **ne sme se nikada više ponovo uvoditi u terapiju**;
- ponovno uvođenje terapije na bazi abakavira i za koje postoji sumnja da su doveli do reakcija preosetljivosti na abakavir može rezultovati brzim povratkom simptoma u roku od nekoliko sati. Ponovna reakcija preosetljivosti obično je još teža od inicijalnih manifestacija i može uključiti hipotenziju opasnu po život i smrt;
- kako bi se izbegla ponovna upotreba abakavira, pacijente kod kojih su se javile reakcije preosetljivosti treba savetovati da vrate preostale tablete leka Lamivudin/Abakavir Remedica.

Klinički opis reakcija preosetljivosti na abakavir

Reakcije preosetljivosti na abakavir su dobro opisane kroz kliničke studije i praćenja nakon stavljanja leka u promet. Do pojave simptoma je obično dolazilo tokom prvih 6 nedelja (medijana vremena do početka ispoljavanja reakcija iznosila je 11 dana) od početka terapije abakavirom, **iako se ove reakcije mogu javiti u bilo kom trenutku tokom terapije.**

Gotovo sve reakcije preosetljivosti na abakavir uključuju groznicu (povišenu telesnu temperaturu) i/ili osip. Ostali znaci i simptomi uočeni kao deo reakcija preosetljivosti na abakavir detaljno su opisani u odeljku 4.8. (Opis odabranih neželjenih reakcija), uključujući respiratorne i gastrointestinalne simptome. Važno je napomenuti da ovi simptomi **mogu dovesti do pogrešne dijagnoze reakcije preosetljivosti kao respiratornog oboljenja (pneumonije, bronhitisa, faringitisa) ili gastroenteritisa.**

Simptomi povezani sa reakcijom preosetljivosti pogoršavaju se prilikom nastavka primene terapije i mogu biti opasni po život. Obično dolazi do povlačenja ovih simptoma nakon prekida primene abakavira.

U retkim slučajevima, kod pacijenata koji su obustavili primenu abakavira iz razloga koji nisu povezani sa simptomima reakcija preosetljivosti, nakon ponovnog uvođenja abakavira u terapiju, još unutar prvih časova, ispoljile su se reakcije koje su opasne po život (videti odeljak 4.8 Opis odabranih neželjenih reakcija). Ponovno uvođenje terapije abakavirom kod ovih pacijenata mora biti sprovedeno u uslovima u kojima je medicinska pomoć lako dostupna.

Telesna masa i metabolički parametri

Tokom antiretrovirusne terapije može doći do povećanja telesne mase, kao i do povećanja vrednosti lipida i koncentracije glukoze u krvi. Ove promene mogu delom biti povezane sa kontrolom bolesti i stilom života. Kada su u pitanju lipidi, u nekim slučajevima postoji dokaz o uzročno-posledičnoj vezi sa terapijom, dok ne postoje čvrsti dokazi koji povezuju primenu leka sa povećanjem telesne mase. Preporuke za praćenje vrednosti lipida i glukoze u krvi date su preporuke u utvrđenim smernicama za terapiju HIV-a. Poremećaje metabolizma lipida treba lečiti u skladu sa kliničkim zahtevima.

Pankreatitis

Prijavljivani su slučajevi pankreatitisa, ali uzročna povezanost sa primenom lamivudina i abakavira nije pouzdano dokazana.

Rizik od virusološkog neuspeha terapije

- Terapija kombinacijom tri nukleozida: postoje izveštaji o visokoj učestalosti virusološkog neuspeha i pojavi rezistencije u ranom stadijumu kada su lamivudin i abakavir kombinovani sa tenofovir dizoproksil fumaratom u režimu jednokratnog dnevnog doziranja.
- Rizik od virusološkog neuspeha prilikom primene leka Lamivudin/Abakavir Remedica može biti veći nego prilikom primene drugih terapijskih opcija (videti odeljak 5.1).

Oboljenje jetre

Bezbednost i efikasnost primene leka Lamivudin/Abakavir Remedica nisu utvrđeni kod pacijenata sa značajnim osnovnim oboljenima jetre. Lek Lamivudin/Abakavir Remedica se ne preporučuje kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Kod pacijenata sa prethodno postojećim poremećajem funkcije jetre, uključujući hronični aktivni hepatitis, postoji povećana učestalost pojave poremećaja funkcije jetre u toku primene kombinovane antiretrovirusne terapije, pa bi stanje navedenih pacijenata trebalo pratiti u skladu sa zahtevima standardne prakse. Ukoliko postoji dokaz pogoršanja oboljenja jetre kod navedenih pacijenata, potrebno je razmotriti mogućnost privremenog ili trajnog prekida primene terapije.

Pacijenti koji istovremeno boluju od hroničnog hepatitisa B ili C

Kod pacijenata sa hroničnim hepatitisom B ili C koji su na kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji postoji povećan rizik od teških i potencijalno fatalnih neželjenih reakcija hepatičke prirode. U slučaju istovremene antivirusne terapije hepatitisa B ili C potrebno je razmotriti značajne informacije o navedenim lekovima.

Ukoliko se lamivudin istovremeno primenjuje u terapiji infekcije HIV-om i virusom hepatitisa B (HBV), dodatne informacije o primeni lamivudina u terapiji hepatitis B infekcije se mogu naći u okviru Sažetaka karakteristika leka za lekove koji sadrže lamivudin, a koji su indikovani u terapiji HBV.

Kod pacijenata istovremeno inficiranih HBV-om, kod kojih je primena leka Lamivudin/Abakavir Remedica prekinuta, preporučuje se periodično praćenje funkcionalnih testova jetre i markera replikacije HBV, pošto povlačenje lamivudina iz terapije može za posledicu da ima akutnu egzacerbaciju hepatitisa (videti Sažetak karakteristika leka za lekove koji sadrže lamivudin i koji su indikovani u terapiji HBV-a).

Poremećaj funkcije mitohondrija nakon izloženosti *in utero*

Nukleozidni i nukleotidni analozi mogu u različitom stepenu uticati na funkciju mitohondrija, a što je najizraženije pri primeni stavudina, didanozina i zidovudina. Bilo je izveštaja o poremećaju funkcije mitohondrija kod HIV-negativne odojčadi izložene *in utero* i/ili post-natalno nukleozidnim analozima: navedeno se pre svega odnosi na terapije režimima koji sadrže zidovudin. Glavne neželjene reakcije koje su prijavljene su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ove reakcije su često bile prolaznog karaktera. Retko su prijavljeni neurološki poremećaji sa kasnim nastankom (hipertonija, konvulzije, abnormalno ponašanje). Za sada nije poznato da li su ovi neurološki poremećaji prolaznog ili trajnog karaktera. Navedene nalaze je potrebno razmotriti za svako dete izloženo *in utero* nukleozidnim i nukleotidnim analozima, koje pokazuje teške kliničke nalaze nepoznate etiologije, posebno neurološke nalaze. Navedeni nalazi ne utiču na trenutne nacionalne preporuke u pogledu antiretrovirusne terapije kod trudnica, u prevenciji vertikalne transmisije HIV infekcije.

Sindrom imunske reaktivacije

Kod pacijenata inficiranih HIV-om sa teškom imunodeficijencijom u vreme uvođenja kombinovane **antiretrovirusne** terapije (KART) može doći do razvoja inflamatorne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene i uzrokovanja ozbiljnih kliničkih stanja ili pogoršanja simptoma. Obično su takve reakcije zapažene u intervalu od prvih nekoliko nedelja ili meseci nakon otpočinjanja primene KART. Značajni primeri su retinitis izazvan citomegalovirusom, generalizovane i/ili fokalne infekcije mikobakterijama, kao i pneumonija izazvana *Pneumocystis jirovecii*. Sve simptome inflamacije je potrebno proceniti i kada je potrebno započeti primenu terapije. Takođe je prijavljena pojava autoimunskih poremećaja (kao što su Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) u okviru imunske reaktivacije; međutim prijavljeno vreme do pojave oboljenja je još varijabilnije i navedeni događaji se mogu javiti mnogo meseci nakon započinjanja primene terapije.

Osteonekroza

Iako se smatra da postoji više uzroka (uključujući primenu kortikosteroida, konzumiranje alkohola, tešku imunosupresiju, povišen indeks telesne mase) prijavljeni su slučajevi osteonekroze posebno kod pacijenata sa uznapredovalim HIV oboljenjem i/ili dugotrajnom izloženošću kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji (KART). Pacijente treba savetovati da se obrate lekaru ukoliko primete bol i probadanje u zglobovima, ukočenost zglobova ili otežano kretanje.

Oportunističke infekcije

Pacijente treba savetovati da lek Lamivudin/Abakavir Remedica ili bilo koja druga antiretrovirusna terapija ne leči od HIV infekcije, i da se i dalje mogu javiti oportunističke infekcije i druge komplikacije HIV infekcije. Prema tome, pacijenti treba da ostanu pod strogim kliničkim nadzorom lekara sa iskustvom u lečenju navedenih oboljenja udruženih sa HIV infekcijom.

Infarkt miokarda

Opservacione studije su pokazale povezanost između infarkta miokarda i primene abakavira. Pacijenti koji su praćeni u ovim studijama su uglavnom lećeni antiretrovirusnim lekovima. Podaci iz kliničkih studija su pokazali ogranićen broj slučajeva infarkta miokarda, i ne mogu isključiti malo povećanje rizika. Sveukupni dostupni podaci iz opservacionih kohortnih i randomizovanih studija su pokazali određen nivo nedoslednosti i na osnovu njih nije moguće potvrditi niti opovrgnuti uzročno-posledićnu povezanost između terapije abakavirom i rizika od infarkta miokarda. Do sada nije ustanovljen biološki mehanizam koji bi objasnilo potencijalno povećanje rizika. Prilikom propisivanja leka Lamivudin/Abakavir Remedica pažnja mora biti usmerena ka smanjenju svih varijabilnih faktora rizika (npr. pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija).

Interakcije sa lekovima

Lek Lamivudin/Abakavir Remedica ne treba primenjivati sa bilo kojim drugim lekovima koji sadrže lamivudin ili lekovima koji sadrže emtricitabin.

Ne preporučuje se kombinovanje lamivudina sa kladribinom (videti odeljak 4.5).

Pomoćne supstance

Lek Lamivudin/Abakavir Remedica sadrži azo boju Sunset Yellow FCF Aluminium Lake (E110) koja može izazvati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lek Lamivudin/Abakavir Remedica sadrži lamivudin i abakavir, stoga su sve identifikovane interakcije za navedene supstance pojedinačno, relevantne i za lek Lamivudin/Abakavir Remedica. U kliničkim studijama je pokazano da ne postoji klinički značajna interakcija između lamivudina i abakavira.

Lamivudin se izlučuje putem bubrega. Aktivna bubrežna sekrecija lamivudina urinom je posredovana transporterima organskih katjona (OCT-engl. *Organic Cation Transporters*); istovremena primena lamivudina sa OCT inhibitorima može povećati izloženost lamivudinu. Abakavir se metaboliše pomoću enzima UDP-glukuroniltransferaze (UGT) i alkoholne dehidrogenaze; izloženost abakaviru može izmeniti istovremena primena induktora ili inhibitora UGT enzima ili jedinjenja koja se eliminišu pomoću alkohol-dehidrogenaze.

Lamivudin i abakavir se ne metabolišu u značajnoj meri putem enzima citohroma P450 (kao što su CYP3A4, CYP2C9 ili CYP2D6), niti inhibiraju i ne indukuju navedeni enzimski sistem. Prema tome, postoji mali potencijal da dođe do interakcije sa antiretrovirusnim inhibitorima proteaze, nenukleozidima ili drugim lekovima koji se metabolišu putem najznačajnijih enzima P450.

Lek Lamivudin/Abakavir Remedica ne treba primenjivati sa drugim lekovima koji sadrže lamivudin (videti odeljak 4.4).

Listu navedenu u nastavku ne treba smatrati potpunom, ali je reprezentativna za ispitivane grupe.

Lekovi prema terapijskim oblastima	Interakcija Promena geometrijske srednje vrednosti (%) (mogući mehanizam)	Preporuke u vezi sa istovremenom primenom
ANTIRETROVIRUSNI LEKOVI		
Didanozin/lamivudin	Interakcija nije ispitana.	Nisu neophodna podešavanja doze.
Didanozin/abakavir	Interakcija nije ispitana.	
Zidovudin/lamivudin Zidovudin 300 mg u pojedinačnoj dozi Lamivudin 150 mg u pojedinačnoj dozi	Lamivudin: PIK ↔ Zidovudin: PIK ↔	
Zidovudin/abakavir	Interakcija nije ispitana.	
Emtricitabin/lamivudin		Lek Lamivudin/Abakavir Remedica ne treba primenjivati istovremeno sa drugim analogima citidina, poput emtricitabina, zbog sličnosti.
ANTIINFektivNI LEKOVI		
Sulfametoksazol/trimetoprim (kotrimoksazol)/lamivudin (160 mg/800 mg jednom dnevno tokom 5 dana/300 mg u pojedinačnoj dozi)	Lamivudin: PIK ↑40% Trimetoprim: PIK ↔ Sulfametoksazol: PIK ↔ (inhibicija transportera organskih katjona)	Nije neophodno podešavanje doze leka Lamivudin/Abakavir Remedica. U slučaju istovremene primene sa kotrimoksazolom, potrebno je pratiti kliničko stanje pacijenta. Nije ispitana primena velikih doza trimetoprima/sulfametoksazola u terapiji pneumonije izazvane <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) i toksoplazmoze i zato je treba izbegavati.
Sulfametoksazol/trimetoprim (kotrimoksazol)/abakavir	Interakcija nije ispitana. (inhibicija transportera organskih katjona)	
ANTIMIKOBakterijski LEKOVI		
Rifampicin/lamivudin	Interakcija nije ispitana.	Nema dovoljno podataka na osnovu kojih bi bilo moguće preporučiti podešavanje doze.
Rifampicin/abakavir	Interakcija nije ispitana. Potencijal za blago smanjenje koncentracija abakavira u plazmi putem indukcije UGT.	
ANTIkonvulzivi		
Fenobarbital/lamivudin	Interakcija nije ispitana.	Nema dovoljno podataka na osnovu kojih bi bilo moguće preporučiti podešavanje doze.
Fenobarbital/abakavir	Interakcija nije ispitana. Potencijal za blago smanjenje koncentracija abakavira u plazmi putem indukcije UGT.	
Fenitoin/lamivudin	Interakcija nije ispitana.	Nema dovoljno podataka na osnovu kojih bi bilo moguće preporučiti podešavanje doze.
Fenitoin/abakavir	Interakcija nije ispitana. Potencijal za blago smanjenje koncentracija abakavira u plazmi putem indukcije UGT.	Potrebno je pratiti koncentracije fenitoina.
ANTIhistaminici (ANTAGONISTI HISTAMINSKIH H2 RECEPTORA)		
Ranitidin/lamivudin	Interakcija nije ispitana.	Nisu neophodna podešavanja doze.

	Malo je verovatna interakcija od kliničkog značaja. Ranitidin se eliminiše samo delimično bubrežnim transportnim sistemom organskih katjona.	
Ranitidin/abakavir	Interakcija nije ispitana.	
Cimetidin/lamivudin	Interakcija nije ispitana. Malo je verovatna interakcija od kliničkog značaja. Cimetidin se eliminiše samo delimično bubrežnim transportnim sistemom organskih katjona.	Nisu neophodna podešavanja doze.
Cimetidin/abakavir	Interakcija nije ispitana.	
CITOTOKSIČNI LEKOVI		
Kladribin/lamivudin	Interakcija nije ispitana. U uslovima <i>in vitro</i> lamivudin inhibira intracelularnu fosforilaciju kladribina, što dovodi do potencijalnog rizika za gubitak efikasnosti kladribina u slučaju primene kombinovane terapije u kliničkim uslovima. Pojedini klinički nalazi takođe podržavaju moguću interakciju između lamivudina i kladribina.	Stoga se ne preporučuje istovremena primena lamivudina i kladribina (videti odeljak 4.4).
OPIOIDI		
Metadon/lamivudin	Interakcija nije ispitana.	Nije neophodno podešavanje doze leka Lamivudin/Abakavir Remedica.
Metadon/abakavir (40 do 90 mg jednom dnevno tokom perioda od 14 dana/ 600 mg pojedinačna doza, potom 600 mg dva puta dnevno tokom perioda od 14 dana)	Abakavir: PIK ↔ C_{max} ↓35% Metadon: CL/F ↑22%	Kod većine pacijenata malo je verovatno da će biti potrebe za podešavanjem doze metadona; povremeno može biti potrebna ponovna titracija doze metadona.
RETINOIDI		
Jedinjenja retinoida (npr. izotretinoin)/lamivudin	Interakcija nije ispitana.	Nema dovoljno podataka na osnovu kojih bi bilo moguće preporučiti podešavanje doze.
Jedinjenja retinoida (npr. izotretinoin)/abakavir	Interakcija nije ispitana. Moguća interakcija uzrokovana uobičajenim metaboličkim putem eliminacije pomoću alkoholne dehidrogenaze.	
OSTALO		
Etanol/lamivudin	Interakcija nije ispitana.	Nisu neophodna podešavanja doze.
Etanol/abakavir (0,7 g/kg u pojedinačnoj dozi/600 mg u pojedinačnoj dozi)	Abakavir: PIK ↑41% Etanol: PIK ↔ (inhibicija alkoholne dehidrogenaze)	
Rastvor sorbitola (3,2 g, 10,2 g,	Pojedinačna doza oralnog rastvora	Kada je to moguće, treba izbegavati

13,4 g)/lamivudin	lamivudina od 300 mg Lamivudin: PIK ↓14%; 32%; 36% C _{max} ↓28%; 52%; 55%	istovremenu primenu leka Lamivudin/Abakavir Remedica sa lekovima koji sadže sorbitol ili druge poli-alkohole ili monosaharidne alkohole (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol) sa osmotskim dejstvom. Razmitriti češće praćenje HIV-1 virusnog opterećenja kada se dugotrajna istovremena primena ne može izbeći.

Skraćenice: ↑ = povećanje; ↓ = smanjenje; ↔ = nema značajne promene; PIK = površina ispod krive koncentracije u odnosu na vreme; C_{max} = maksimalna uočena koncentracija; CL/F = prividan oralni klirens.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija vršena su samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Generalno, prilikom donošenja odluke o primeni antiretrovirusnih lekova u terapiji HIV infekcija kod žena u trudnoći i posledičnog smanjenja rizika od vertikalne transmisije HIV infekcije na novorođenče, treba uzeti u obzir podatke dobijene ispitivanjima na životinjama kao i kliničko iskustvo primene leka kod žena u trudnoći.

Ispitivanja lamivudina na životinjama su pokazala povećanu učestalost rane smrtnosti embriona kod kunića, ali ne i kod pacova (videti odeljak 5.3). Ispitivanja abakavira na životinjama su pokazala toksičnost na embrion u razvoju i fetus kod pacova, ali ne i kod kunića. Aktivne supstance leka Lamivudin/Abakavir Remedica mogu inhibirati ćelijsku DNK replikaciju i pokazano je da je abakavir karcinogen na animalnim modelima (videti odeljak 5.3). Klinički značaj ovih podataka nije poznat. Pokazano je da lamivudin i abakavir prolaze kroz placentu kod ljudi.

Kod žena u trudnoći koje su lečene lamivudinom, više od 1000 ishoda trudnoće pri izloženosti leku tokom prvog trimestra i više od 1000 ishoda pri izloženosti leku tokom drugog i trećeg trimestra ne ukazuju na malformativnu i fetoneonatalnu toksičnost. Kod žena u trudnoći koje su lečene abakavirom, više od 800 ishoda trudnoće pri izloženosti leku tokom prvog trimestra i više od 1000 ishoda pri izloženosti leku tokom drugog i trećeg trimestra ne ukazuju na malformativnu i fetoneonatalnu toksičnost. Nema podataka o primeni leka Lamivudin/Abakavir Remedica u trudnoći, ali je na osnovu ovih navedenih podataka malo je verovatno postojanje rizika od malformativne toksičnosti kod ljudi.

Kod pacijenatkinja istovremeno inficiranih hepatitisom koje su lečene lekovima koji sadrže lamivudin kao što je lek Lamivudin/Abakavir Remedica, a koje naknadno zatrudne, potrebno je obratiti pažnju na mogućnost ponovne pojave hepatitisa pri prekidu primene lamivudina.

Poremećaj funkcije mitohondrija

Utvrđeno je da nukleozidni i nukleotidni analozi u *in vitro* i *in vivo* uslovima uzrokuju različit stepen mitohondrijalnog oštećenja. Postoje izveštaji o poremećaju funkcije mitohondrija kod HIV-negativne odojčadi izložene *in utero* i/ili postnatalno dejstvu nukleozidnih analoga (videti odeljak 4.4).

Dojenje

Abakavir i njegovi metaboliti se izlučuju u mleko ženki pacova. Abakavir se takođe izlučuje u majčino mleko kod ljudi.

Na osnovu više od 200 parova majki i dece lečenih od HIV infekcije, koncentracije lamivudina u serumu odojčadi čije su majke lečene zbog HIV infekcije su veoma niske (< 4% koncentracije u serumu majke) i progresivno se smanjuju do nemerljivih vrednosti nakon što odojčad navrší 24 nedelje. Nema dostupnih podataka o bezbednosti primene lamivudina i abakavira kod dece mlađe od 3 meseca.

Preporučuje se da žene inficirane HIV-om ne doje svoju decu ni pod kojim okolnostima, kako bi se sprečilo prenošenje HIV infekcije.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su da ni lamivudin ni abakavir nemaju nikakva dejstva na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Trebalo bi imati u vidu kliničko stanje pacijenta i profil neželjenih dejstava kombinacije lamivudina i abakavira kada se razmatra sposobnost pacijenta da upravlja vozilima ili rukuje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Neželjene reakcije prijavljene pri primeni kombinacije lamivudina i abakavira su bile u skladu sa poznatim bezbednosnim profilima lamivudina i abakavira, kada su primenjivani kao odvojeni lekovi. Za mnoge od ovih neželjenih reakcija nije jasno da li su u vezi sa aktivnom supstancom, velikim brojem lekova koji se koriste u terapiji HIV infekcije ili su posledica osnovne bolesti.

Mnoge od neželjenih reakcija koje su navedene u tabeli u nastavku (mučnina, povraćanje, dijareja, povećana telesna temperatura, letargija, osip) javljaju se često kod pacijenata preosetljivih na abakavir. Zato kod pacijenata sa bilo kojim od tih simptoma treba pažljivo proceniti eventualnu prisutnost preosetljivosti (videti odeljak 4.4). Veoma retko su prijavljeni slučajevi multififormnog eritema, *Stevens-Johnson*-ovog sindroma ili toksične epidermalne nekrolize, kod kojih se preosetljivost na abakavir nije mogla isključiti. U takvim slučajevima treba trajno obustaviti primenu lekova koji sadrže abakavir.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije za koje se smatra da su bar moguće povezane sa primenom lamivudina ili abakavira navedene su prema klasama sistema organa i apsolutnoj učestalosti. Učestalost se definiše po grupama – veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i veoma retko ($< 1/10000$).

Klasa sistema organa	Lamivudin	Abakavir
Poremećaji krvi i limfnog sistema	<i>Povremeno:</i> neutropenija i anemija (obe ponekada ozbiljnog karaktera), trombocitopenija <i>Veoma retko:</i> čista aplazija eritrocita	
Poremećaji imunskog sistema		<i>Često:</i> preosetljivost
Poremećaji metabolizma i ishrane	<i>Veoma retko:</i> laktatna acidoza	<i>Često:</i> anoreksija <i>Veoma retko:</i> laktatna acidoza
Poremećaji nervnog sistema	<i>Često:</i> glavobolja, nesаница <i>Veoma retko:</i> prijavljeni su slučajevi periferne neuropatije (ili parestezije)	<i>Često:</i> glavobolja
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<i>Često:</i> kašalj, nazalni simptomi	
Gastrointestinalni poremećaji	<i>Često:</i> mučnina, povraćanje,	<i>Često:</i> mučnina, povraćanje,

	abdominalni bol ili grčevi, dijareja <i>Retko:</i> povećanje vrednosti amilaze u serumu. Prijavljeni su slučajevi pankreatitisa	dijareja <i>Retko:</i> prijavljen je pankreatitis, ali je uzročna veza sa primenom abakavira neizvesna
Hepatobilijarni poremećaji	<i>Povremeno:</i> prolazni porast vrednosti enzima jetre (AST, ALT) <i>Retko:</i> hepatitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Često:</i> osip, alopecija <i>Retko:</i> angioedem	<i>Često:</i> osip (bez sistemskih simptoma) <i>Veoma retko:</i> erythema multiforme, Stevens-Johnson-ov sindrom i toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	<i>Često:</i> artralgiya, mišićni poremećaji <i>Retko:</i> rabdomioliza	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	<i>Često:</i> zamor, osećaj slabosti, groznica	<i>Često:</i> groznica, letargija, zamor

Opis odabranih neželjenih reakcija

Preosetljivost na abakavir

Znaci i simptomi ove reakcije preosetljivosti navedeni su u nastavku teksta. Oni su identifikovani ili iz kliničkih studija ili iz praćenja nakon stavljanja leka u promet. One koje su prijavljene **kod najmanje 10% pacijenata** sa reakcijom preosetljivosti obeležene su boldovanim (podebljanim) tekstom.

Skoro svi pacijenti kod kojih dođe do razvoja reakcija preosetljivosti će imati groznicu i/ili osip (obično makulopapularni ili urtikarijalni) kao deo sindroma; međutim bilo je reakcija koje nisu bile praćene osipom ili groznicom. Ostali ključni simptomi uključuju gastrointestinalne, respiratorne ili opšte simptome kao što su letargija i slabost.

<i>Koža</i>	Osip (obično makulopapularni ili urtikarijalni)
<i>Gastrointestinalni trakt</i>	Mučnina, povraćanje, dijareja, bol u abdomenu , ulceracije u ustima
<i>Respiratorni trakt</i>	Dispneja, kašalj , zapaljenje grla, respiratorni distres sindrom kod odraslih, respiratorna insuficijencija
<i>Ostalo</i>	Groznica (povišena telesna temperatura), letargija, osećaj slabosti , edem, limfadenopatija, hipotenzija, konjunktivitis, anafilaksa
<i>Neurološki/psihijatrijski</i>	Glavobolja , parestezije
<i>Hematološki</i>	Limfopenija
<i>Jetra/pankreas</i>	Povišene vrednosti testova funkcije jetre , hepatitis, insuficijencija jetre
<i>Mišićno-koštani</i>	Mialgija , retko mioliza, artralgiya, povišene vrednosti kreatin fosfokinaze
<i>Urološki</i>	Povišene vrednosti kreatinina, insuficijencija bubrega

Simptomi povezani sa reakcijama preosetljivosti pogoršavaju se tokom kontinuirane primene i mogu biti opasni po život, a u retkim slučajevima mogu imati i smrtni ishod.

Ponovno uvođenje terapije abakavirom nakon reakcije preosetljivosti na abakavir, dovodi do brzog povratka simptoma u toku od nekoliko sati. Navedena ponovna reakcija preosetljivosti obično je mnogo teža od inicijalnih manifestacija i može uključiti po život opasnu hipotenziju i smrtni ishod. Slične reakcije javljale

su se retko, nakon ponovnog otpočinjanja primene abakavira kod pacijenata koji su pre prekida njegove primene imali samo jedan od ključnih simptoma preosetljivosti (videti prethodno navedeno), a u veoma retkim slučajevima zabeležene su i kod pacijenata koji su ponovo otpočeli terapiju bez prethodnih simptoma reakcije preosetljivosti (tj. pacijenti koji su prethodno okarakterisani kao tolerantni na primenu abakavira).

Metabolički parametri

Tokom antiretrovirusne terapije može doći do porasta telesne mase i vrednosti lipida i koncentracije glukoze u krvi (videti odeljak 4.4).

Sindrom imune reaktivacije

Kod HIV-inficiranih pacijenata sa teškom imunodeficijencijom u vreme otpočinjanja primene kombinovane antiretrovirusne terapije, može doći do pojave inflamatorne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Takođe je prijavljena pojava autoimunskih poremećaja (kao što su Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) u okviru imunske reaktivacije; međutim, prijavljeno vreme do pojave oboljenja je još varijabilnije i navedeni događaji se mogu javiti mnogo meseci nakon započinjanja primene terapije (videti odeljak 4.4).

Osteonekroza

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, posebno kod pacijenata sa potvrđenim opštim faktorima rizika, uznapredovalom HIV infekcijom ili dugoročnom izloženosti KART. Učestalost pojave navedenih slučajeva nije poznata (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Baza sa podacima o bezbednosti koja podržava doziranje jednom dnevno kod pedijatrijskih pacijenata dolazi iz kliničkog ispitivanja ARROW (COL105677) u kom je 669 pedijatrijskih pacijenata inficiranih HIV-1 virusom (uzrasta od 12 meseci do ≤ 17 godina) primalo lamivudin i abakavir bilo jednom ili dva puta na dan (videti odeljka 5.1). U okviru ove populacije, 104 pedijatrijska ispitanika inficirana HIV-1 virusom, telesne mase od najmanje 25 kg, primalo je fiksnu dozu kombinaciju lamivudina i abakavira kao lek Lamivudin/Abakavir Remedica jednom dnevno. Nisu utvrđeni dodatni podaci o bezbednosti kod pedijatrijskih ispitanika koji su primali dozu jednom dnevno ili dva puta dnevno u poređenju sa odraslim osobama.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nakon akutnog predoziranja lamivudinom ili abakavirom nisu utvrđeni specifični simptomi ili znaci, osim onih već navedenih kroz opis neželjenih dejstava.

Ukoliko dođe do predoziranja, potrebno je pratiti stanje pacijenta radi prepoznavanja pokazatelja toksičnosti (videti odeljak 4.8) i ukoliko je potrebno, primeniti standardne suportivne mere. S obzirom na to da se lamivudin može ukloniti dijalizom, u lečenju predoziranja bi se mogla primeniti kontinuirana hemodijaliza, iako navedeni postupak nije ispitivan. Nije poznato da li se abakavir može eliminisati peritonealnom dijalizom ili hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antivirusni lekovi za sistemsku primenu; antivirusni lekovi za terapiju HIV infekcija, kombinacije

ATC šifra: J05AR02

Mehanizam dejstva

Lamivudin i abakavir pripadaju nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (engl. *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors* – NRTI) i snažni su selektivni inhibitori HIV-1 i HIV-2 (LAV2 i EHO) replikacije. I lamivudin i abakavir se sekvencijalno metabolišu intracelularnim kinazama do svojih aktivnih metabolita 5'-trifostata (TP). Lamivudin-TP i karbovir-TP (aktivni trifosfatni oblik abakavira) su supstrati za i kompetitivni inhibitori HIV reverzne transkriptaze (RT). Međutim, njihova glavna antivirusna aktivnost je inkorporacija monofosfatnog oblika u virusni DNK lanac, što za posledicu ima prekidanje lanca. Trifosfati lamivudina i abakavira ispoljavaju značajno manji afinitet za DNK polimeraze ćelija domaćina.

Nije zapaženo antagonističko dejstvo u *in vitro* uslovima između lamivudina i ostalih antiretrovirusnih lekova (ispitivane supstance: didanozin, nevirapin i zidovudin). Antivirusna aktivnost abakavira u ćelijskoj kulturi nije bila antagonizovana kombinovanjem sa nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (NRTI) i to didanozinom, emtricitabinom, stavudinom, tenofovirom ili zidovudinom; nenukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze (engl. *Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor* – NNRTI) nevirapinom, ili inhibitorom proteaze (engl. *Protease Inhibitor* - PI) amprenavirom.

Antivirusna aktivnost u uslovima *in vitro*

Pokazano je da i lamivudin i abakavir inhibiraju replikaciju laboratorijskih sojeva i kliničkih izolata HIV-a u brojnim ćelijskim vrstama, uključujući transformisane ćelijske linije T limfocita, ćelijske linije nastale od monocita/makrofaga i primarne kulture aktiviranih limfocita periferne krvi (engl. *Peripheral Blood Lymphocytes* - PBL) i monocita/makrofaga. Koncentracija leka koja je neophodna za ispoljavanje dejstva na virusnu replikaciju 50% (EC₅₀) ili 50% inhibitorne koncentracije (IC₅₀) variraju u zavisnosti od tipa virusa i ćelije domaćina.

Medijana ili srednja vrednost EC₅₀ lamivudina za laboratorijske sojeve HIV-1, nalazile su se u rasponu od 0,007 do 2,3 mikroM. Srednja vrednost EC₅₀ za abakavir kod laboratorijskih sojeva HIV-1IIIIB i HIV-1HXB2 nalazi se u rasponu od 1,4 do 5,8 mikroM. Srednja vrednost EC₅₀ za laboratorijske sojeve HIV-2 (LAV2 i EHO) nalazila se u rasponu od od 0,16 do 0,51 mikroM za lamivudin i od 1,57 do 7,5 mikroM za abakavir.

Za lamivudin, vrednosti EC₅₀ za HIV-1 podtipove (A-G) su se nalazile u rasponu od 0,001 do 0,170 mikroM, za grupu O od 0,030 do 0,160 mikroM i za HIV-2 izolate od 0,002 do 0,120 mikroM u mononuklearnim ćelijama periferne krvi. Vrednosti EC₅₀ abakavira za HIV-1 grupu M, podtipove (A-G) nalazile su se u rasponu od 0,002 do 1,179 mikroM, za grupu O od 0,022 do 1,21 mikroM i za HIV-2 izolate, od 0,024 do 0,49 mikroM.

Početni uzorci HIV-1 dobijeni od ispitanika koji prethodno nisu bili lečeni, bez supstitucije amino kiselinama udruženih sa rezistencijom, procenjivani su primenom ili multicikličnog *Virco Antivirogram*TM testa (n=92 iz COL40263) ili monocikličnog *Monogram Biosciences PhenoSense*TM testa (n=138 iz ESS30009). Navedeno je rezultovalo medijanom vrednosti EC₅₀ od 0,429 mikroM (raspon: 0,200 do 2,007 mikroM), odnosno 2,38 mikroM (1,37 do 3,68 mikroM) za lamivudin i medijanom vrednosti EC₅₀ od 0,912 mikroM (raspon: 0,493 do 5,017 mikroM) odnosno 1,26 mikroM (raspon: 0,72 do 1,91 mikroM) za abakavir.

Analizom fenotipske osetljivosti kliničkih izolata dobijenih kod pacijenata sa HIV-1 grupom M non-B podtipova, koji prethodno nisu lečeni antiretrovirusnom terapijom, u okviru 3 kliničke studije, pokazano je da su svi virusi bili potpuno osetljivi i na abakavir i na lamivudin; jedna klinička studija je ispitivala 104 izolata koja su uključivala podtipove A i A1 (n=26), C (n=1), D (n=66) i cirkulišuće rekombinantne oblike

(engl. *circulating recombinant forms*- CRF) AD (n=9), CD (n=1), i kompleksnu interpodtipnu rekombinantnu _cpx (n=1); druga studija je ispitivala 18 izolata uključujući podtip G (n=14) i CRF_AG (n=4) iz Nigerije i treća studija od šest izolata (n= 4 CRF_AG, n=1 A i n=1, nedeterminisano) iz Abidjana (Obala slonovače).

HIV-1 izolati (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12; i podtip C ili CRF_AC, n=13) kod 37 nelečenih pacijenata u Africi i Aziji bili su osetljivi na lamivudin (promena IC₅₀ <3,0 puta) i abakavir (promena IC₅₀ <2,5 puta), izuzev za 2 CRF02_AG izolata sa promenom od 2,9 i 3,4 puta za abakavir. Izolati Grupe O, dobijeni od pacijenata kojima prethodno nije primenjena antivirusna terapija, su bili visoko senzitivni na lamivudin.

Kombinacija lamivudina i abakavira pokazala je antivirusnu aktivnost u ćelijskoj kulturi prema izolatima koji nisu pripadali podgrupi B i HIV-2 izolatima, sa ekvivalentnom antivirusnom aktivnošću, kao i za izolate podtipa B.

Rezistencija

In vivo rezistencija

Rezistencija HIV-1 na lamivudin uključuje promenu aminokiseline M184I ili češće M184V, u blizini aktivnog mesta virusne RT. Prolazak HIV-1 (HXB2) u prisustvu rastućih koncentracija lamivudina (3TC) ima za posledicu pojavu visokog nivoa (>100 do >500 puta većeg) virusa rezistentnih na lamivudin i brzog selektovanja RT M184I ili V mutacija. IC₅₀ za divlji soj HXB2 je 0,24 do 0,6 mikroM, dok je IC₅₀ za M184V koji sadrži HXB2 >100 do 500 mikroM.

Izolati HIV-1 rezistentni na abakavir su bili selektovani u uslovima *in vitro* u soju divljeg tipa HIV-1 (HXB2 i njihova pojava je bila povezana sa specifičnim genotipskim promenama u regiji koja kodira RT (kodoni M184V, K65R, L74V i Y115). Selekcija mutacije M184V se javila prva i rezultovala je u dvostrukom povećanju u IC₅₀. Kontinuirano povećanje koncentracije leka imalo je za posledicu selekciju dvostrukih RT mutacija 65R/184V i 74V/184V ili trostruke RT mutacije 74V/115Y/184V. Dve mutacije su omogućile promene u osetljivosti na abakavir 7 do 8 puta i kombinacije 3 mutacije bile su potrebne da obezbede promenu osetljivosti na abakavir veću od 8 puta. Prolaskom kliničkih rezultata rezistentnih na zidovudin RTMC takođe je selektovana mutacija 184V.

Antivirusna terapija prema genotipskoj/fenotipskoj rezistenciji

In vivo rezistencija (pacijenti koji prethodno nisu lečeni)

M184V ili M184I varijante se javljaju kod HIV-1 inficiranih pacijenata lečenih antiretrovirusnom terapijom koja sadrži lamivudin.

Izolati većine pacijenata sa virusološkim neuspehom, pri primeni terapijskog režima koji je obuhvatao abakavir, u okviru osnovnih kliničkih ispitivanja, nisu pokazali promene povezane sa primenom NRTI u odnosu na početne vrednosti (45%) ili su pokazali samo selekciju M184V ili M184I (45%). Ukupna učestalost selekcije M184V ili M184I je bila visoka (54%), dok je manje česta bila selekcija L74V (5%), K65R (1%) i Y115F (1%) (videti tabelu u nastavku). Pokazalo se da uključivanjem zidovudina u terapijski režim smanjuje učestalost selekcije L74V i K65R u prisustvu abakavira (sa zidovudinom: 0/40, bez zidovudina: 15/192, 8%).

Terapija	abakavir + fiksna dozna kombinacija lamivudina i zidovudina ¹	lamivudin + avakavir + NNRTI	lamivudin + abakavir + PI (ili PI/ritonavir)	Ukupno
----------	--	---------------------------------	--	--------

Broj ispitanika	282	1094	909	2285
Broj virusoloških neuspeha	43	90	158	306
Broj genotipova tokom terapije	40 (100 %)	51 (100 %)²	141 (100%)	232 (100 %)
K65R	0	1 (2 %)	2 (1%)	3 (1 %)
L74V	0	9 (18 %)	3 (2%)	12 (5%)
Y115F	0	2 (4 %)	0	2 (1 %)
M184V/I	34 (85%)	22 (43 %)	70 (50 %)	126 (54 %)
TAMs³	3 (8%)	2 (4 %)	4 (3%)	9 (4%)

1. Fiksna dozna kombinacija 150 mg lamivudina i 300 mg zidovudina
2. Uključuje tri nevirusološka neuspeha i četiri nepotvrđena virusološka neuspeha
3. Broj ispitanika sa ≥ 1 timidin analognih mutacija (engl. *Thymidine Analogue Mutations*- TAMs).

Mutacije analoga timidina (TAMs) mogu biti selektovane kada su analozi timidin primenjeni istovremeno sa abakavirom. U okviru meta analizi šest kliničkih ispitivanja, TAMs nisu bile selektovane pri terapijskim režimima koje sadrže abakavir, bez zidovudina (0/127), ali su selektovane primenom terapijskih režima koji sadrže abakavir i analog timidina zidovudin (22/86, 26%).

In vivo rezistencija (prethodno lečeni pacijenti)

Varijante M184V ili M184I se javljaju kod pacijenata inficiranih HIV-1, lečenih antiretrovirusnom terapijom koja sadrži lamivudin i dovode do rezistencije na lamivudin visokog stepena. Podaci dobijeni u uslovima *in vitro* ukazuju na to da nastavak primene lamivudina u okviru antiretrovirusnog terapijskog režima, uprkos razvoju M184V, može dovesti do rezidualne antiretrovirusne aktivnosti (verovatno usled oštećenja virusne aktivnosti). Nije utvrđen klinički značaj navedenih nalaza. Svakako, dostupni klinički podaci su vrlo ograničeni i onemogućavaju donošenje bilo kakvog pouzdanog zaključka u praksi. U svakom slučaju, uvođenju osetljivih NRTI treba uvek dati prednost nad nastavkom terapije lamivudinom. Zato, nastavak terapije lamivudinom, uprkos nastanku M184V mutacije, treba biti razmotrena jedino u slučajevima kada nisu dostupni drugi aktivni NRTI.

Klinički značajno smanjenje osetljivosti na abakavir je pokazano u kliničkim izolatima kod pacijenata sa nekontrolisanom virusnom replikacijom, koji su prethodno lečeni ostalim nukleozidnim inhibitorima i koji su na njih rezistentni. U okviru meta analize pet kliničkih ispitivanja, gde je abakavir dodat u cilju inteziviranja terapije, od 166 ispitanika, 123 (74%) je imalo M184V/I, 50 (30%) je imalo T215Y/F, 45 (27%) je imalo M41L, 30 (18%) je imalo K70R i 25 (15%) je imalo D67N. K65R nije bila prisutna i L74V i Y115F su bile povremene ($\leq 3\%$). Modelom logističke regresije prediktivne vrednosti za genotip (prilagođenim početnim vrednostima HIV-1 RNK [vRNK] u plazmi, broju CD4+ ćelija, broju i trajanju prethodnih antiretrovirusnih terapija), pokazano je da prisustvo 3 ili više NRTI mutacija, udruženih sa rezistencijom, a koje su bile udružene sa smanjenim odgovorom na terapiju u 4. nedelji ($p=0,015$) ili 4 ili više mutacija u medijani u 24. nedelji ($p\leq 0,012$). Dodatno, insertacijski kompleks 69 ili Q 151M mutacija, obično pronađeni u kombinaciji sa A62V, V75I, F77L i F116Y, uzrokuju visok nivo rezistencije na abakavir.

Početna mutacija reverzne transkriptaze	Nedelja 4 (n=166)		
	n	Medijana promene vRNK (\log_{10} c/mL)	Procenat sa < 400 kopija/mL vRNK
Nijedna	15	-0,96	40%
Samo M184V	75	-0,74	64%
Bilo koja pojedinačna NRTI mutacija	82	-0,72	65%

Bilo koje dve mutacije povezane sa NRTI	22	-0,82	32%
Bilo koje tri mutacije povezane sa NRTI	19	-0,3	5%
Četiri ili više mutacija povezane sa NRTI	28	-0,07	11%

Fenotipska rezistencija i unakrsna rezistencija

Fenotipska rezistencija na abakavir zahteva M184V sa još najmanje jednom abakavir selektovanom mutacijom, ili mutaciju M184V sa multiplim TAM. Fenotipska unakrsna rezistencija na druge NRTI u prisustvu samo M184V ili M184I mutacijama je ograničena. Zidovudin, didanozin, stavudin i tenofovir zadržavaju antiretrovirusnu aktivnost protiv navedenih varijanti HIV-1. Prisustvo M184V sa K65R uzrokuje ukrštenu rezistenciju između abakavira, tenofovira, didanozina i lamivudina, a M184V sa L74V uzrokuje ukrštenu rezistenciju između abakavira, didanozina i lamivudina. Prisustvo M184V sa Y115F uzrokuje ukrštenu rezistenciju između abakavira i lamivudina. Lako dostupne interpretacije algoritama genotipske rezistencije na lek i komercijalno dostupni testovi osetljivosti uspostavili su kliničke kriterijume (*cut off*) za smanjenu aktivnost lamivudina i abakavira, kao odvojenih terapijskih entiteta, čime je predviđena osetljivost, parcijalna osetljivost ili rezistencija zasnovana ili na direktnoj proceni osetljivosti ili izračunavanjem HIV-1 fenotipske rezistencije na osnovu virusnog genotipa. Za pravilnu primenu lamivudina i abakavira potrebno je pratiti važeće algoritme rezistencije.

Malo je verovatna unakrsna rezistencija između abakavira ili lamivudina i antiretrovirusnih lekova iz ostalih grupa, kao što su npr. PI ili NNRTI.

Kliničko iskustvo

Kliničko iskustvo sa primenom kombinovane terapije lamivudinom i abakavirom, u terapijskom režimu jednom dnevno, je uglavnom zasnovano na četiri kliničke studije kod pacijenata koji prethodno nisu lečeni, CNA30021, EPZ104057 (HEAT klinička studija), ACTG5202, i CNA109586 (ASSERT klinička studija) i dve kliničke studije kod pacijenata koji su prethodno lečeni, CAL30001 i ESS30008.

Pacijenti koji prethodno nisu lečeni

Kombinacija lamivudina i abakavira pri režimu doziranja leka jednom dnevno podržana je multicentričnom, dvostruko slepom, kontrolisanom studijom kod 770 odraslih prethodno nelečenih pacijenata inficiranih HIVom, u trajanju od 48 nedelja (CNA30021). To su prvenstveno bili asimptomatski pacijenti inficirani HIV-om (CDC stadijum A). Pacijenti su randomizovani u dve grupe tako da dobijaju ili abakavir (ABC) 600 mg jednom dnevno ili 300 mg dva puta dnevno, u kombinaciji sa lamivudinom 300 mg jednom dnevno i efavirenzom (EFV) u dozi od 600 mg jednom dnevno. Rezultati su zbirno prikazani u navedenoj tabeli:

Ishod efikasnosti u 48 nedelji u okviru CNA30021 kliničke studije u odnosu na početne HIV-1 RNK i kategorije CD4 (ITT populacija pacijenata koji prethodno nisu lečeni TLOVR ART)

	3TC+ABC QD + EFV (n=384)	3TC +ABC BID+ EFV (n=386)
ITT-E populacija TLOVR analiza	Proporcija sa HIV-1 RNK <50 kopija/mL	
Svi ispitanici	253/384 (66%)	261/386 (68%)
Kategorija – početna vrednost RNK <100000 kopija/mL	141/217 (65%)	145/217 (67%)
Kategorija – početna vrednost RNK ≥100000 kopija/mL	112/167 (67%)	116/169 (69%)
Kategorija – početna vrednost CD4 <50	3/6 (50%)	4/6 (67%)

Kategorija – početna vrednost CD4 50-100	21/40 (53%)	23/37 (62%)
Kategorija – početna vrednost CD4 101-200	57/85 (67%)	43/67 (64%)
Kategorija – početna vrednost CD4 201-350	101/143 (71%)	114/170 (67%)
Kategorija – početna vrednost CD4 >350	71/109 (65%)	76/105 (72%)
>1 log smanjenje HIV RNK ili <50 kp/mL Svi pacijenti	372/384 (97%)	373/386 (97%)

Sličan klinički uspeh (tačka procene razlike u lečenju: -1,7; 95% CI- 8,4; 4,9) bio je zapažen kod oba terapijska režima. Na osnovu ovih rezultata može se zaključiti sa sigurnošću od 95 % da stvarna razlika nije veća od 8,4 % u korist terapijskom režimu primene dva puta dnevno. Potencijalna razlika dovoljno je mala da bi se izveo opšti zaključak u smislu da abakavir primenjen jednom dnevno nije manje značajan u odnosu na abakavir primenjen dva puta dnevno.

Zabeležena je mala, slična ukupna incidenca virusološkog neuspeha terapije (virusno opterećenje > 50 kopija/mL) u obe terapijske grupe sa terapijskim režimom jednom ili dva puta dnevno (10% odnosno 8%). U malom uzorku za genotipsku analizu postojala je tendencija ka većoj stopi mutacija povezanih sa NRTI kod terapijskih režima doziranja abakavira jednom dnevno u odnosu na režim doziranja dva puta dnevno. Usled ograničenosti dobijenih podataka iz navedene kliničke studije, nije moguće doneti čvrsti zaključak.

Postoje kontradiktorni podaci pojedinih komparativnih studija primene fiksne kombinacije lamivudina i abakavira, tj. HEAT, ACTG5202 i ASSERT:

EPZ104057 (HEAT studija) bila je randomizovana, dvostruko slepa, placebo povezana, u trajanju od 96 nedelja, multicentrična studija sa primarnim ciljem procene relativne efikasnosti primene lamivudina/abakavira (3TC/ABC, 300 mg/600 mg) i tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), primenjenih jednom dnevno, svaki u kombinaciji sa lopinavirom/ritonavirovom (LPV/r, 800 mg/200 mg) kod HIV inficiranih, prethodno nelečenih odraslih pacijenata. Analiza primarne efikasnosti sprovedena je u 48. nedelji sa nastavkom kliničke studije do 96. nedelje i nije pokazala postojanje terapijske inferiornosti. Zbirni rezultati su navedeni u nastavku:

Virusološki odgovor zasnovan na broju HIV-1 RNK u plazmi < 50 kopija/mL ITT- izložena populacija M=F uključen prelaz

Virusološki odgovor	3TC/ABC+ LPV/r (N=343)		TDF/FTC + LPV/r (N=345)	
	Nedelja 48	Nedelja 96	Nedelja 48	Nedelja 96
Ukupni odgovor (stratifikovan prema početnoj vrednosti HIV-1 RNK)	231/343 (68%)	205/343 (60%)	232/345 (67%)	200/345 (58%)
Odgovor prema početnoj vrednosti HIV-1 RNK <100000 k/mL	134/188 (71%)	118/188 (63%)	141/205 (69%)	119/205 (58%)
Odgovor prema početnoj vrednosti HIV-1 RNK ≥100000 k/mL	97/155 (63%)	87/155 (56%)	91/140 (65%)	81/140 (58%)

Sličan virusološki odgovor uočen je kod oba terapijska režima (tačka procene razlike terapija u 48. nedelji: 0,39 %, 95 % CI: -6,63; 7,40).

Studija ACTG 5202 je bila multicentrična, komparativna, randomizovana studija dvostruko slepa, ispitivanja lamivudina/abakavira ili emtricitabin/tenofovira u kombinaciji sa otvorenom primenom efavirenza ili

atazanavira/ritonavira u terapiji prethodno nelečenih HIV-1 inficiranih pacijenata. Pacijenti su bili stratifikovani na osnovu skriningom utvrđenih vrednosti HIV-1 RNK u plazmi < 100000 i $\geq 100\ 000$ kopija/mL.

Periodična analiza ACTG 5202 pokazala je da je primena lamivudina/abakavira povezana sa statistički značajno većim rizikom od virusološkog neuspeha, u poređenju sa primenom emtricitabina/tenofovira (definisan kao virusno opterećenje >1000 kopija/mL u ili nakon 16. nedelje i pre 24. nedelje ili vrednost HIV RNK >200 kopija/mL u ili nakon 24. nedelje) kod pacijenata sa skriningom utvrđenim virusnim opterećenjem ≥ 100000 kopija/mL (procenjeni *hazard ratio*; 2,33; 95% CI: 1,46; 3,72; $p=0,0003$). Komisija za bezbednost podataka i praćenje (engl. *The Data Safety Monitoring Board- DSMB*) preporučila je da je potrebno razmotriti mogućnost promene u terapijskom pristupu u grupi pacijenata sa velikim virusnim opterećenjem, zbog uočenih razlika u efikasnosti. Ispitanici iz grupe sa malim virusnim opterećenjem ostali su uključeni kao slepa proba.

Analiza podataka dobijenih od ispitanika iz grupe sa malim virusnim opterećenjem, nisu pokazale značajnu razliku između terapija zasnovanih na nukleozidima u proporciji pacijenata bez virusološkog neuspeha terapije u 96. nedelji. Rezultati su prikazani u nastavku:

- 88,3% sa 3TC/ABC u odnosu na 90,3% sa TDF/FTC, prilikom istovremene primene sa atazanavirom/ritonavirirom kao trećim lekom, terapijska razlika -2,0 % (95 % CI – 7,5 %; 3,4%),
- 87,4 % sa 3TC/ABC u odnosu na 89,2 % sa TDF/FTC, prilikom istovremene primene sa efavirenzom kao trećim lekom, terapijska razlika -1,8 % (95 % CI – 7,5 %; 3,9%).

CNA109586 (ASSERT studija), multicentrična, otvorena, randomizovana studija primene fiksne kombinacije lamivudina/abakavira (3TC/ABC, 300 mg/600 mg) i tenofovir/emtricitabin (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), svake primenjene jednom dnevno sa efavirenzom (EFV, 600 mg) kod prethodno antiretrovirusno nelečenih, HLA-B*5701 negativnih, HIV-1 inficiranih odraslih osoba. Virusološki rezultati su zbirno prikazani u tabeli u nastavku:

Virusološki odgovor u 48. nedelji kod ITT izložene populacije < 50 kopija/mL TLOVR

	3TC/ABC+ EFV (N=192)	TDF/FTC + EFV (N=193)
Ukupni odgovor	114/192 (59%)	137/193 (71%)
Odgovor prema početnoj vrednosti HIV-1 RNK <100000 k/mL	61/95 (64%)	62/83 (75%)
Odgovor prema početnoj vrednosti HIV-1 RNK ≥ 100000 k/mL	53/97 (55%)	75/110 (68%)

U 48. nedelji, uočen je manji procenat virusološkog odgovora kod 3TC/ABC u poređenju sa TDF/FTC (tačka procene terapijske razlike: 11,6%, 95% CI: 2,2; 21,1).

Prethodno lečeni pacijenti

Podaci dobijeni iz dve kliničke studije, CAL30001 i ESS30008 pokazali su da primena fiksne kombinacije lamivudin/abakavir jednom dnevno ima sličnu virusološku efikasnost kao primena lamivudina 300 mg jednom dnevno ili 150 mg dva puta dnevno plus abakavira 300 mg dva puta dnevno kod prethodno lečenih pacijenata.

U studiji CAL30001, 182 prethodno lečena pacijenta sa virusološkim neuspehom terapije bila su randomizovana i primenjen im je ili lek koji sadrži fiksnu kombinaciju lamivudin/ abakavir jednom dnevno, ili lamivudin 300 mg jednom dnevno plus abakavir 300 mg dva puta dnevno, u oba slučaja u kombinaciji sa tenofovirom i PI ili nekim NNRTI tokom 48 nedelja. Rezultati pokazuju da grupa koja je primala fiksnu kombinaciju lamivudin/abakavir nije bila inferiorna u odnosu na grupu sa primenom lamivudina plus abakavir dva puta dnevno, na osnovu sličnih smanjenja u HIV-1 RNK, mereno putem prosečne površine ispod krive umanjene za početnu vrednost (APIKMB, $-1,65 \log_{10}$ kopija/mL u odnosu na $-1,83 \log_{10}$

kopija/mL; 95% CI -0,13; 0,38). Procenti sa HIV-1 RNK < 50 kopija/mL (50% prema 47%) i < 400 kopija/mL (54% prema 57%) u 48 nedelji bili su takođe slični u svakoj grupi (ITT populacija). Međutim, s obzirom da su u studiji bili uključeni samo prethodno lečeni pacijenti u umerenom stepenu, neujednačeni po grupama u pogledu početnog virusnog opterećenja, navedene rezultate bi trebalo obazrivo tumačiti.

U studiji ESS30008, 260 pacijenata sa virusološkom supresijom pri primeni terapije prve linije koja je sadržala 150 mg lamivudina plus 300 mg abakavira, oba primenjena dva puta dnevno, i PI ili NNRTI, bilo je randomizovano da nastavi sa navedenim terapijskim režimom ili da pređe na primenu fiksne dozne kombinacije lamivudin/abakavir (300 mg/600 mg) plus PI ili NNRTI tokom 48 nedelja. Rezultati u 48. nedelji ukazuju na to da je grupa koja je primala fiksnu kombinaciju lamivudin/abakavir bila povezana sa sličnim virusološkim odgovorom (nije bila inferiorna) u poređenju sa grupom kojoj je primenjen lamivudin plus abakavir, na osnovu procenta ispitanika sa HIV-1 RNK <50 kopija/mL (90%, odnosno 85%, 95% CI -2,7; 13,5).

Skor genotipske senzitivnosti (engl. *genotypic sensitivity score* (GSS)) nije utvrđen od strane nosioca dozvole za primenu kombinovane terapije lamivudinom/abakavirom. Tabela prikazuje proporciju prethodno lečenih pacijenata u studiji CAL30001 sa HIV-RNK < 50 kopija/mL u 48. nedelji prema skor genotipske osetljivosti, pri optimizovanoj osnovnoj terapiji (engl. *optimized background therapy*, OBT). Procenjen je uticaj glavnih mutacija, definisanih prema IAS-USA na lamivudin ili abakavir i mutacija udruženih sa multi-NRTI rezistencijom, prema broju početnih mutacija na odgovor. GSS je dobijen na osnovu Monogram izveštaja sa vrednostima od 1-4 pripisanim osetljivom virusu, na osnovu broja lekova u terapijskom režimu i sa vrednošću 0 pripisanom virusu sa smanjenom osetljivošću. Rezultati genotipske senzitivnosti nisu dobijeni za sve pacijente na početku studije. Slične proporcije pacijenata u terapijskim grupama studije CAL30001, koje su bile na režimu primene abakavira jednom dnevno i dva puta dnevno, imale su GSS <2 ili ≥ 2 i uspešnu supresiju do < 50 kopija/mL do 48. nedelje.

Proporcija pacijenata u studiji CAL30001 sa <50 kopija/mL u 48. nedelji prema skor genotipske senzitivnosti pri OBT i broju početnih mutacija

GSS pri OBT	3TC/ABC FDC QD (n=94) Broj početnih mutacija ¹				3TC QD + ABC BID (n=88)
	Svi	0-1	2-5	6+	Svi
≤2	10/24 (42%)	3/24 (13%)	7/24 (29%)	0	12/26 (46%)
>2	29/56 (52%)	21/56 (38%)	8/56 (14%)	0	27/56 (48%)
Nepoznato	8/14 (57%)	6/14 (43%)	2/14 (14%)	0	2/6 (33%)
Svi	47/94 (50%)	30/94 (32%)	17/94 (18%)	0	41/88 (47%)

¹Glavne mutacije, definisane IAS-USA na lamivudin ili abakavir i mutacije udružene sa multi-NRTI rezistencijom

Za studije CNA109586 (ASSERT) i CNA30021 kod prethodno nelečenih pacijenata, genotipski podaci dobijeni isključivo za podgrupu pacijenata na skriningu ili na početku studije, kao i za one pacijente koji zadovoljavaju kriterijum virusološkog neuspeha terapije. Dostupni podaci za parcijalnu podgrupu pacijenata studije CNA30021 su prikazani tabelarno u nastavku, ali je neophodno da se interpretiraju uz oprez. Skor osetljivosti na lek su podeljeni prema svakom virusnom genotipu kod pacijenata, korišćenjem ANRS 2009 HIV-1 algoritma za genotipsku rezistenciju na lek. Svakom leku za koji postoji osetljivost u terapijskom režimu dodeljena je vrednost 1, a lekovima za koje ANRS algoritam predviđa postojanje rezistencije, pripisana je vrednost 0.

Proporcija pacijenata u studiji CNA30021 sa <50 kopija/mL u 48. nedelji prema skor genotipske senzitivnosti pri OBT i broju početnih mutacija

	3TC QD + ABC QD + EFV QD (n=384) Broj početnih mutacija ¹		3TC QD + ABC BID + EFV QD (n=386)

GSS pri OBT	Svi	0-1	2-5	6+	Svi
≤2	2/6 (33%)	2/6 (33%)	0	0	3/6 (50%)
>2	58/119 (49%)	57/119 (48%)	1/119 (<1%)	0	57/114 (50%)
Svi	60/125 (48%)	59/125 (47%)	1/125 (<1%)	0	60/120 (50%)

¹Glavne mutacije, definisane IAS-USA na lamivudin ili abakavir

Pedijatrijska populacija

Poređenje režima primene lamivudina i abakavira jednom dnevno u odnosu na primenu dva puta dnevno sprovedeno je u sklopu randomizovanog, multicentričnog, kontrolisanog ispitivanja kod pedijatrijskih pacijenata inficiranih HIV-om. U kliničko ispitivanje ARROW (COL105677) bilo je uključeno 1206 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 3 meseca do 17 godina, kojima su se lekovi dozirali u skladu sa preporukama za doziranje prema telesnoj masi, objavljenim u smernicama za lečenje Svetske zdravstvene organizacije (Antiretrovirusna terapija HIV infekcije kod odojčadi i dece, 2006) (engl. *Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006*). Nakon 36 nedelja režimom koji je uključivao primenu lamivudina i abakavira dva puta dnevno, 669 ispitanika podobnih za dalje ispitivanje, bilo je randomizovano ili za nastavak lečenja uz doziranje dva puta dnevno ili za prelazak na lečenje lamivudinom i abakavirom jednom dnevno tokom najmanje 96 nedelja. Unutar te populacije, 104 pacijenta, telesne mase od najmanje 25 kg, primilo je 300 mg lamivudina i 600 mg abakavira jednom dnevno kao fiksna kombinacija lamivudin/abakavir, sa medijanom trajanja izloženosti leku od 596 dana.

Od 669 pacijenata randomizovanih u tom ispitivanju (uzrasta od 12 meseci do ≤ 17 godina), grupa koja je primala lamivudin/abakavir jednom dnevno bila je neinferiorna u odnosu na grupu koja je primala ove lekove dva puta dnevno, prema unapred određenoj granici neinferiornosti od -12% kao primarni parametar efikasnosti od <80 kopija/mL u 48. nedelji, kao i u 96. nedelji (sekundarni parametar efikasnosti), i za sve ostale ispitivane granične vrednosti (<200 kopija/mL, <400 kopija/mL, <1000 kopija/mL), koje su se sve nalazile značajno unutar pomenute granice neinferiornosti. Analize podgrupa u kojima se ispitivala heterogenost doziranja jednom dnevno u odnosu na terapijski režim od dva puta na dan nisu pokazale značajan uticaj pola, uzrasta ni virusnog opterećenja pri randomizaciji. Zaključci su potvrdili neinferiornost nezavisno od metode analize.

Među 104 pacijenta, koji su primili fiksnu kombinaciju lamivudina i abakavira, uključujući one telesne težine između 40 kg i 25 kg, supresija virusa je bila slična.

5.2. Farmakokinetički podaci

Pokazano je da je fiksna kombinacija doza lamivudina/abakavira (FDC) bioekvivalentna odvojenoj primeni lamivudinu i abakaviru. Navedeno je pokazano jednom studijom bioekvivalentnosti, trostruko ukrštenog dizajna sa jednom dozom FDC (natašte) u odnosu na 2 x 150 mg tableta lamivudina i 2 x 300 mg tableta abakavira (natašte) u odnosu na FDC primenjenu uz obrok sa visokim sadržajem masti, kod zdravih dobrovoljaca (n=30). Nije bilo značajne razlike u stanju gladovanja, u obimu resorpcije za svaku komponentu, određeno na osnovu površine ispod krive (PIK) i maksimalne koncentracije (C_{max}). Takođe, nisu zapažena klinički značajna dejstva hrane između primene FDC u stanju gladovanja ili uz obrok. Navedeni rezultati ukazuju da se FDC može primeniti sa hranom ili bez nje. Farmakokinetička svojstva lamivudina i abakavira opisani su u daljem tekstu.

Resorpcija

Lamivudin i abakavir se nakon oralne primene brzo i dobro resorbuju iz gastrointestinalnog trakta. Apsolutna bioraspoloživost oralno primenjenog lamivudina i abakavira kod odraslih osoba iznosi otprilike 80-85%, odnosno 83%. Srednje vreme do postizanja maksimalne koncentracije u serumu (t_{max}) je otprilike 1,0 sat za lamivudin i 1,5 sat za abakavir. Nakon višedozne oralne primene lamivudina 300 mg jednom dnevno u toku sedam dana, srednja vrednost (CV) C_{max} u ravnotežnom stanju iznosi 2,04 mikrograma/mL (26%), a srednja vrednost (CV) PIK_{24} iznosi 8,87 mikrogram·h/mL (21%). Nakon primene pojedinačne doze abakavira od 600 mg, srednja vrednost (CV) C_{max} iznosi 4,26 mikrograma/mL (28%) i srednja (CV) PIK_{∞} iznosi 11,95 mikrogram·h/mL (21%).

Distribucija

Ispitivanja intravenske primene lamivudina i abakavira su pokazala da je srednja vrednost prividnog volumena distribucije 1,3, odnosno 0,8 L/kg. Lamivudin pokazuje linearnu farmakokinetiku u rasponu terapijskih doza i ispoljava ograničeno vezivanje za proteine plazme *in vitro* (<36%). Ispitivanja vezivanja za proteine plazme *in vitro* ukazuju da se abakavir, u terapijskim koncentracijama, vezuje malo do umereno (~49%) za proteine humane plazme. Navedeno ukazuje na malu verovatnoću za pojavu interakcija sa drugim lekovima mehanizmom kompeticije za vezivanje za proteine plazme..

Podaci pokazuju da lamivudin i abakavir prodiru u centralni nervni sistem (CNS) i dospevaju u cerebrospinalnu tečnost (*engl. cerebrospinal fluid, CSF*). Srednja vrednost odnosa koncentracija lamivudina u CST i serumu 2-4 sata nakon oralne primene bila je približno 12%. Stvarni raspon penetracije lamivudina u CNS i povezanost sa kliničkom efikasnošću nisu poznati. Ispitivanja abakavira pokazuju da je odnos PIK-a u CST i PIK-a u plazmi između 30 i 44%. Uočene vrednosti maksimalnih koncentracija su 9 puta veće od IC₅₀ za abakavir od 0,08 mikrograma/mL ili 0,26 mikroM kada je abakavir primenjivan u dozi od 600 mg dva puta dnevno.

Biotransformacija

Metabolizam predstavlja manje važan put eliminacije lamivudina. Lamivudin se pretežno uklanja bubrežnom ekskrecijom nepromenjen. Verovatnoća za javljanje metaboličke interakcije lekova sa lamivudinom je mala zbog malog obima metabolizma u jetri (5-10%).

Abakavir se primarno metaboliše u jetri, a približno 2% primenjene doze se izlučuje putem bubrega u nepromenjenom obliku. Primarni metabolički putevi kod čoveka su preko alkoholne dehidrogenaze i preko glukuronidacije, uz stvaranje 5'-karboksilne kiseline i 5'-glukuronida na koje otpada otprilike 66 % primenjene doze. Navedeni metaboliti se izlučuju urinom.

Eliminacija

Uočeno poluvreme eliminacije lamivudina iznosi 5 do 7 sati. Srednja vrednost sistemskog klirensa lamivudina je približno 0,32 L/h/kg, prevashodno bubrežnim klirensom (>70 %) mehanizmom transporta organskih katjona. Ispitivanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega pokazuju da poremećaj funkcije bubrega utiče na eliminaciju lamivudina. Upotreba kombinacije lamivudina i abakavira se ne preporučuje kod pacijenata čiji je klirens kreatinina <50 mL/min, jer nije moguće izvršiti neophodno podešavanje doze (videti odeljak 4.2).

Srednja vrednost poluvremena eliminacije abakavira je otprilike 1,5 sat. Nakon primene ponovljenih oralnih doza od 300 mg abakavira dva puta dnevno, nema značajne akumulacije abakavira. Eliminacija abakavira se odvija putem metabolizma u jetri, sa posledičnom, prvenstveno urinarnom ekskrecijom metabolita. Metaboliti i nepromenjeni abakavir čine otprilike 83 % primenjene doze abakavira koja se izlučuje urinom. Ostatak se eliminiše preko fecesa.

Intracelularna farmakokinetika

Za pacijente kojima je primenjen lamivudin 300 mg jednom dnevno, intracelularno terminalno poluvreme eliminacije lamivudin-TP-a bilo je produženo na 16-19 sati u poređenju sa poluvremenom eliminacije lamivudina u plazmi, od 5-7 sati. U okviru unakrsne studije kod 60 zdravih dobrovoljaca, intracelularni farmakokinetički parametri lamivudin-TP-a su bili slični (PIK_{24,SS} i C_{max24,SS}) ili manji (C_{trough} -24%) za terapijski režim primene lamivudina, 300 mg jednom dnevno u poređenju sa terapijskim režimom primene lamivudina 150 mg dva puta dnevno. U studiji kod 20 HIV-inficiranih pacijenata kojima je primenjen abakavir u dozi od 300 mg dva puta dnevno, pri čemu je samo jedna doza od 300 mg uzeta pre 24-časovnog perioda uzorkovanja, geometrijska srednja vrednost intracelularnog terminalnog poluvremena eliminacije karbovira-TP, u stanju ravnoteže iznosilo je 20,6 sati, u poređenju sa geometrijskom srednjom vrednošću abakavira u plazmi gde je poluvreme eliminacije abakavira u ovoj studiji iznosilo 2,6 sati. U unakrsnoj studiji kod 27 HIV-inficiranih pacijenata, intacelularna izloženost karbovir-TP-u je bila veća pri terapijskom režimu primene 600 mg abakavira, jednom dnevno (PIK_{24,SS} +32%, C_{max24,SS} +99% i C_{trough}+18%) u poređenju sa terapijskim režimom primene 300 mg dva puta dnevno. Uopšteno, navedeni podaci podržavaju primenu 300 mg lamivudina i 600 mg abakavira jednom dnevno u lečenju pacijenata inficiranih HIV-om. Dodatno, efikasnost i bezbednost primene navedene kombinacije jednom dnevno pokazana je u okviru osnovne kliničke studije (CNA30021 – videti „Kliničko iskustvo“).

Posebne populacije pacijenata

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetički podaci su dobijeni zasebno za lamivudin i abakavir.

Abakavir se primarno metaboliše u jetri. Farmakokinetika abakavira ispitana je kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor 5-6) kojima je primenjena pojedinačna doza od 600 mg; medijana (raspon) PIK bila je 24,1 (10,4 do 54,8) mikrogram·h/mL. Rezultati su pokazali da postoji srednja vrednost (90% CI) povećanja vrednosti PIK-a abakavira od 1,89 puta [1,32; 2,70] i povećanje vrednosti poluvremena eliminacije 1,58 [1,22; 2,04] puta. Nije moguće dati konačne preporuke u pogledu smanjenja doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre zbog značajne varijabilnosti izloženosti abakavira.

Podaci dobijeni kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre pokazuju da poremećaj funkcije jetre nema značajnog uticaja na farmakokinetiku lamivudina.

Kombinacija lamivudina i abakavira se ne preporučuje kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre, na osnovu podataka dobijenih za abakavir .

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetički podaci su prikupljeni posebno za lamivudin i abakavir. Ispitivanja lamivudina pokazuju da su koncentracije u plazmi (PIK) povećane kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega zbog smanjenog klirensa. Abakavir se primarno metaboliše u jetri, pri čemu se približno 2% abakavira u nepromenjenom obliku izlučuje urinom. Farmakokinetika abakavira kod pacijenata sa terminalnim stadijumom bubrežnog oboljenja je slična kao kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega. Upotreba fiksne doze lamivudina i abakavira se ne preporučuje kod pacijenata čiji je klirens kreatinina <50 mL/min jer nije moguće izvršiti neophodno podešavanje doze.

Starije osobe

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka kod pacijenata starijih od 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Apsolutna bioraspoloživost lamivudina (približno 58 do 66%) bila je manja i varijabilnija kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 12 godina. Međutim, pedijatrijske farmakokinetičke studije gde su korišćene tablete kao farmaceutski oblik, pokazale su da doziranje jednom dnevno daje PIK₂₄ ekvivalentan doziranju dva puta dnevno za istu ukupnu dnevnu dozu.

Abakavir se brzo i dobro resorbuje kod dece iz farmaceutskih oblika za oralnu primenu. Pedijatrijske farmakokinetičke studije pokazale su da doziranje jednom dnevno daje PIK₂₄ ekvivalentan doziranju dva puta dnevno pri istoj ukupnoj dnevnoj dozi i za oralne rastvore i za tablete.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Sa izuzetkom negativnog mikronukleusnog testa kod pacova *in vivo*, nema raspoloživih podataka o dejstvima kombinacije lamivudina i abakavira kod životinja.

Mutagenost i karcinogenost

U bakterijskim testovima, ni lamivudin ni abakavir nisu bili mutageni, ali, kao i mnogi nukleozidni analozi, inhibiraju ćelijsku DNK replikaciju u testovima na sisarima *in vitro*, kao što je test mišjeg limfoma. Rezultati mikronukleusnog testa na pacovima *in vivo* sa lamivudinom i abakavirom u kombinaciji bili su negativni.

Lamivudin nije ispoljio genotoksičnu aktivnost u ispitivanjima *in vivo* u dozama koje su davale 40-50 puta veće koncentracije u plazmi od kliničkih koncentracija u plazmi. Abakavir poseduje slab potencijal da, u velikim koncentracijama, prouzrokuje oštećenje hromozoma i *in vitro* i *in vivo*.

Karcinogeni potencijal kombinacije lamivudina i abakavira nije ispitan. U dugotrajnim ispitivanjima karcinogenosti pri oralnoj primeni i kod pacova i miševa, lamivudin nije ispoljio karcinogeni potencijal. Studije karcinogenosti oralno primenjenog abakavira kod miševa i pacova pokazale su povećanje incidence u nastajanju malignih i nemalignih tumora. Maligni tumori javili su se u prepucijalnoj žlezdi mužjaka i klitorisnoj žlezdi ženki kod obe vrste, a kod pacova u tireoidnoj žlezdi mužjaka i jetri, mokraćnoj bešici, limfnim žlezdama i potkožnom tkivu ženki.

Većina navedenih tumora javila se pri primeni najveće doza abakavira od 330 mg/kg/dnevno kod miševa i 600 mg/kg/dnevno kod pacova. Izuzetak je bio tumor prepucijalne žlezde koji se javio pri dozi od 110 mg/kg kod miševa. Sistemska izloženost pri kojoj nije bilo nikakvog dejstva kod miševa i pacova odgovarala je dozama koje su bile 3 i 7 puta veće od sistemske izloženosti kod ljudi tokom terapije. Dok klinički značaj navedenih otkrića nije poznat, ovi podaci ukazuju da potencijalni klinički značaj nadmašuje karcinogeni rizik kod ljudi.

Toksičnost pri ponovljenim dozama

U toksikološkim ispitivanjima pokazano je da abakavir povećava težinu jetre kod pacova i majmuna. Klinički značaj navedenog nije poznat. Klinička ispitivanja nisu pokazala hepatotoksičnost abakavira. Dodatno, kod ljudi nije zapažena autoindukcija metabolizma abakavira ili indukcija metabolizma drugih lekova koji se metabolišu u jetri.

Nakon primene abakavira tokom perioda od dve godine, zapažena je blaga degeneracija miokarda miševa i pacova. Sistemska izloženost bila je 7 do 24 puta veća od očekivane sistemske izloženosti kod ljudi. Nije utvrđen klinički značaj navedenih otkrića.

Reproduktivna toksičnost

U okviru ispitivanja reproduktivne toksičnosti kod životinja, pokazano je da lamivudin i abakavir prolaze kroz placentu.

Lamivudin nije bio teratogen u ispitivanjima na životinjama, ali su postojale indikacije da se javlja povećanje učestalosti rane smrtnosti embriona kod kunića, pri relativno maloj sistemskoj izloženosti, koja se mogla porediti sa izloženošću koja se postiže kod ljudi. Slično dejstvo nije zapaženo kod pacova, čak i pri veoma velikoj sistemskoj izloženosti.

Abakavir je ispoljio toksičnost na embrion u razvoju i fetus kod pacova, ali ne i kod kunića. Navedeni nalazi su obuhvatali smanjenu telesnu masu fetusa, edem fetusa, kao i povećanje varijacija/malformacija skeleta, ranu intrauterinu smrt i mrtvorodenost. Nije moguće doneti zaključke o teratogenom potencijalu abakavira na osnovu navedene embryo-fetalne toksičnosti.

Ispitivanje fertiliteta na pacovima pokazalo je da lamivudin i abakavir nemaju dejstva na plodnost mužjaka ili ženki.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna PH 102 (E460);

Celuloza, mikrokristalna PH 200 (E460);

Natrijum-skrobglikolat (tip A);

Povidon K90 (E1201);

Magnezijum-stearat (E470b).

Film obloga tablete:

Hipromeloza 5 (E464);

Makrogol 400 (E1521);

Titan-dioksid (E171);

Sunset Yellow FCF Aluminium lake (E110) .

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovak lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/PE/PVDC/Aluminijumski) koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

FARMALOGIST D.O.O. BEOGRAD, Mirijeovski bulevar 3, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-00778-18-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 06.12.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2019.