

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ківеха 600 mg/300 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg абакавир (abacavir) (под формата на сулфат) и 300 mg ламивудин (lamivudine).

Помощно вещество с известно действие: сънсет жълто FCF (E110) 1,7 mg в една таблетка

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Оранжеви, филмирани, оформени като капсула таблетки, с надпис GS FC2 от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ківеха е показан в комбинираната антиретровирусна терапия за лечение на инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (HIV) при възрастни, юноши и деца с тегло най-малко 25 kg (вж. точки 4.4 и 5.1).

Преди започване на лечението с абакавир на всеки инфектиран с HIV пациент, независимо от расовия му произход, трябва да бъде направен скрининг за носителство на HLA-B*5701 алел (вж. точка 4.4). Абакавир не трябва да се използва при пациенти, за които е известно, че имат HLA-B*5701 алел.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се назначи от лекар с опит в лечението на HIV инфекцията.

Дозировка

Възрастни, юноши и деца с тегло най-малко 25 kg:

Препоръчителната доза Ківеха е една таблетка веднъж дневно.

Деца под 25 kg:

Ківеха не трябва да се прилага при деца с тегло под 25 kg, тъй като таблетката е с фиксирана доза и дозата не може да бъде намалена.

Ківеха е таблетка с фиксирана доза и не трябва да се предписва на пациенти, при които е необходима корекция на дозата. Абакавир или ламивудин са налични като отделни лекарствени

продукти за случаите, когато се налага прекратяване или корекция на дозата на едно от активните вещества. В тези случаи лекарят следва да има предвид информацията за тези лекарствени продукти.

Специални популации

Старческа възраст:

Понастоящем липсват фармакокинетични данни при пациенти на възраст над 65 години. Препоръчва се специално внимание при тази възрастова група, поради промените, свързани с възрастта, каквито са намаляването на бъбречната функция и промените в хематологичните показатели.

Бъбречно увреждане:

Употребата на Ківеха при пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min не се препоръчва, тъй като не може да се направи необходимото коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане:

Абакавир се метаболизира главно в черния дроб. Няма клинични данни при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане, затова не се препоръчва приложение на Ківеха, освен при доказана необходимост. При пациенти с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh score 5-6) е необходимо внимателно проследяване, включително проследяване на плазмените нива на абакавир, ако е възможно (вж точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация:

Безопасността и ефикасността на Ківеха при деца с тегло под 25 kg не са установени.

Наличните понастоящем данни са описани в точка 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Перорално приложение

Ківеха може да се прилага със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Вижте точки 4.4 и 4.8.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В тази точка са включени специалните предупреждения и предпазни мерки, отнасящи се до абакавир и ламивудин. Няма допълнителни предпазни мерки и предупреждения, отнасящи се до Ківеха.

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

Реакции на свръхчувствителност (вж. и точка 4.8)

Абакавир се свързва с риск от реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.8), характеризиращи се с треска и/или обрив с други симптоми, показващи мултиорганно засягане. Наблюдавани са реакции на свръхчувствителност при абакавир, като някои от тях са били животозастрашаващи и в редки случаи с летален изход, при неправилно поведение.

Рискът за поява на реакции на свръхчувствителност към абакавир е голям при пациенти, чийто тест за HLA-B*5701 алел е положителен. Докладвани са, с по-ниска честота, реакции на свръхчувствителност към абакавир при пациенти, които не са носители на този алел.

По тази причина, винаги трябва да се спазва следното:

- Преди започване на терапия HLA-B*5701 статусът винаги трябва да се документира.
- Никога не трябва да се започва лечение с Кивеха при пациенти с положителен HLA-B*5701 статус, както и при пациенти с отрицателен HLA-B*5701 статус, които са имали подозирана реакция на свръхчувствителност към абакавир при предшестваща схема на лечение с лекарствен продукт, съдържащ абакавир (напр. Ziagen, Trizivir, Triumeq).
- Ако се подозира реакция на свръхчувствителност, **Кивеха трябва да се спре без отлагане**, дори при отсъствие на HLA-B*5701 алел. Забавянето на спирането на лечението с Кивеха, след поява на свръхчувствителност, може да доведе до животозастрашаваща реакция.
- След спиране на лечението с Кивеха поради подозирана реакция на свръхчувствителност, **никога не трябва да се започва отново лечение с Кивеха или с друг лекарствен продукт, съдържащ абакавир** (напр. Ziagen, Trizivir, Triumeq).
- Повторно започване на лечението с лекарства, съдържащи абакавир след подозирана реакция на свръхчувствителност към абакавир, може да доведе до бързо възвръщане на симптомите в рамките на часове. Това повторение обикновено е по-тежко от първоначалната проява и може да включва животозастрашаващо понижаване на кръвното налягане и смърт.
- С оглед да се избегне повторното започване на лечение с абакавир, пациентите, които са имали подозирана реакция на свръхчувствителност трябва да бъдат инструктирани да изхвърлят останалите им количества от Кивеха таблетки.
- **Клинично описание на реакциите на свръхчувствителност към абакавир**

Реакциите на свръхчувствителност към абакавир са добре охарактеризирани по време на клинични проучвания и по време на постмаркетинговото проследяване. Симптомите обикновено се появяват през първите шест седмици (медиана на времето на поява на заболяването 11 дни) след започване на лечението с абакавир, **въпреки че тези реакции могат да настъпят по всяко време след започване на терапията.**

Почти всички реакции на свръхчувствителност към абакавир включват треска и/или обрив. Други признаци и симптоми, които са наблюдавани като част от реакцията на свръхчувствителност към абакавир са описани подробно в точка 4.8 (Описание на избрани нежелани реакции),

включително дихателни и стомашно-чревни симптоми. Важно е, че тези симптоми **могат да доведат до объркване на диагнозата на реакциите на свръхчувствителност с респираторно заболяване (пневмония, бронхит, фарингит) или гастроентерит.**

Симптомите, свързани с реакция на свръхчувствителност, се влошават при продължаване на терапията и могат да бъдат животозастрашаващи. Тези симптоми обикновено отшумяват след прекъсване на лечението с абакавир.

Пациенти, които са спрели лечението с абакавир поради причини, различни от симптоми на реакция на свръхчувствителност, рядко са имали животозастрашаващи реакции в рамките на часове след повторно започване на терапията с абакавир (вж. точка 4.8 Описание на избрани нежелани реакции). Повторното започване на лечението с абакавир при тези пациенти трябва да се осъществи в условия, където е налична медицинска помощ.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Панкреатит

Има съобщения за панкреатит, но не може да се установи със сигурност причинно-следствена връзка с ламивудин и с абакавир.

Риск от вирусологичен неуспех

- Тройна нуклеозидна терапия: Съобщавани са случаи на висока честота на вирусологичен неуспех и поява на резистентност в ранен стадий, когато абакавир и ламивудин са комбинирани с тенофовир дизопроксил фумарат, със схема на приложение веднъж дневно.
- Рискът от вирусологичен неуспех с Kivexa може да е по-висок, отколкото с други терапии (вж. точка 5.1).

Чернодробно заболяване

Безопасността и ефикасността на Kivexa при пациенти със съпътстващи значителни чернодробни увреждания не са установени. Kivexa не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

При пациентите със съществуваща чернодробна дисфункция, включително с хроничен активен хепатит, са по-чести отклоненията в чернодробните функционални тестове по време на комбинирана антиретровирусна терапия. Чернодробните функционални тестове трябва да се проследяват съгласно стандартната практика. Ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти, трябва да се обсъжда прекъсване или преустановяване на лечението.

Пациенти, коинфектирани с вируса на хепатит В или С

Пациенти с хроничен хепатит В или С и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, са с повишен риск от тежки и потенциално фатални нежелани реакции от страна на черния дроб. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С, трябва да се има предвид и съответната информация за тези лекарствени продукти.

Ако ламивудин се използва едновременно за лечение на HIV и хепатит В вирус (HBV), допълнителна информация относно използването на ламивудин за лечение на инфекция с хепатит В вирус може да се намери в Кратката характеристика на продукта на продукти, съдържащи ламивудин, които са показани за лечение на HBV.

Ако приемът на Kivexa се прекъсне при пациенти, ко-инфектирани с HBV, се препоръчва периодично мониториране, както на функционалните чернодробни тестове, така и на маркерите за HBV репликация, тъй като спирането на приема на ламивудин може да доведе до силна екзацербация на хепатита (вж. Кратката характеристика на продукти, съдържащи ламивудин, които са показани за лечение на HBV).

Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеозидните и нуклеотидните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е по-изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези открития трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеозидни и нуклеотидни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези открития не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) може да се прояви възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени, която да доведе до сериозно клинично състояние или до влошаване на симптоматиката. Тези реакции са наблюдавани обикновено в рамките на първите няколко седмици или месеци след началото на CART. Такива примери са цитомегаловирусният ретинит, генерализираната и/или огнищната микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (често наричана PCP). Всички симптоми на възпаление трябва да се оценят и да се започне лечение, когато е необходимо. При прояви на имунна реактивация се съобщава и за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Все пак, съобщаваното време на поява на заболяването е различно и тези събития може да настъпят много месеци след започване на лечението.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеоонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на КАРТ. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Опортюнистични инфекции

Пациентите трябва да бъдат предупредени, че Ківеха или която и да било друга антиретровирусна терапия, не лекува HIV инфекцията и че те все още могат да развият опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV инфекцията. Поради това пациентите трябва да останат под активното наблюдение на лекари с опит в лечението на свързаните с HIV заболявания.

Миокарден инфаркт

Обсервационни изпитвания показват връзка между миокарден инфаркт и употребата на абакавир. Изследваните са главно пациенти, приемали антиретровирусна терапия. Данните от клинични изпитвания показват ограничен брой миокардни инфаркти и не могат да изключат малко увеличение на риска. Общо съществуващите данни от наблюдавани кохорти и от рандомизирани изпитвания показват известна непоследователност, поради което не могат нито да потвърдят, нито да отхвърлят причинно-следствената връзка между лечението с абакавир и риска от миокарден инфаркт. Досега няма установен биологичен механизъм, който да обяснява потенциалното увеличение на риска. Когато се предписва Ківеха, трябва да се предприемат действия за минимизиране на всички рискови фактори, които могат да се променят (напр. пушене, хипертония и хиперлипидемия).

Лекарствени взаимодействия:

Ківеха не трябва да се приема с други лекарствени продукти, съдържащи ламивудин или с лекарствени продукти, съдържащи емтрицитабин.

Не се препоръчва комбиниране на ламивудин с кладрибин (вж. точка 4.5).

Помощни вещества

Ківеха съдържа азобагрилото сънсет жълто, което може да причини алергични реакции.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тъй като Ківеха съдържа абакавир и ламивудин, взаимодействията, отнасящи се до всяко едно от тях поотделно, са валидни и за Ківеха. Клинични проучвания са показали, че няма клинично значими взаимодействия между абакавир и ламивудин.

Абакавир се метаболизира от UDP-глюкуронилтрансферазните (UGT) ензими и алкохол дехидрогеназата; едновременното приложение с индуктори или инхибитори на UGT ензимите или със съединения, които се елиминират чрез алкохол дехидрогеназа, може да промени експозицията на абакавир. Ламивудин се елиминира през бъбреците. Активната бъбречна екскреция на ламивудин в урината се медира от транспортери на органични катиони (ОСТ). Едновременното приложение на ламивудин с инхибитори на ОСТ може да повиши експозицията на ламивудин.

Абакавир и ламивудин не се метаболизират значимо от цитохром Р450 ензимите (каквито са СYP 3A4, СYP 2C9 или СYP 2D6), нито инхибират или индуцират тази ензимна система. Поради това, има малка вероятност за взаимодействия с антиретровирусни протеазни инхибитори, нуклеозиди и други лекарствени продукти, които се метаболизират от основни ензими на Р450 системата.

Kivexa не трябва да се приема с други лекарствени продукти, съдържащи ламивудин (вж. точка 4.4).

Даденият по-долу списък не трябва да се приема за изчерпателен, но е представителен за проучваните класове.

Лекарства по терапевтична област	Взаимодействие Промяна на средната геометрична стойност (%) (възможен механизъм)	Препоръка относно едновременен прием
АНТИРЕТРОВИРУСНИ ЛЕКАРСТВА		
Диданозин/Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Не е необходимо коригиране на дозата.
Диданозин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
Зидовудин/Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
Зидовудин/Ламивудин Зидовудин 300 mg еднократна доза Ламивудин 150 mg еднократна доза	Ламивудин: AUC ↔ Зидовудин : AUC ↔	
Емтрицитабин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Поради сходство, Kivexa не трябва да се прилага едновременно с други цитидинови аналози, като емтрицитабин.
ПРОТИВОИНФЕКЦИОЗНИ ПРОДУКТИ		
Триметоприм/сулфаметоксазол (Ко-тримоксазол)/Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Не е необходимо коригиране на дозата на Kivexa.
Триметоприм/сулфаметоксазол (Ко-тримоксазол)/Ламивудин (160 mg/800 mg веднъж дневно за 5 дни/300 mg еднократна доза)	Ламивудин: AUC ↑ 40% Триметоприм: AUC ↔ Сулфаметоксазол: AUC ↔ (инхибиране на транспортера на органични катиони)	Когато се налага едновременно приложение с ко-тримоксазол, пациентите трябва да се проследяват клинично. Високи дозы триметоприм/ сулфаметоксазол за лечение на пневмония, причинена от <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP), и за токсоплазмоза не са проучвани и трябва да се избягват.
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА		

Рифампицин/Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия. Потенциал за слабо понижаване на плазмените концентрации на абакавир чрез индукция на UGT.	Няма достатъчно данни, за да се препоръча коригиране на дозата.
Рифампицин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Фенобарбитал/Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия. Потенциал за слабо понижаване на плазмените концентрации на абакавир чрез индукция на UGT.	Няма достатъчно данни, за да се препоръча коригиране на дозата.
Фенобарбитал/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
Фенитоин/Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия. Потенциал за слабо понижаване на плазмените концентрации на абакавир чрез индукция на UGT.	Няма достатъчно данни, за да се препоръча коригиране на дозата. Да се проследяват концентрациите на фенитоин.
Фенитоин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	

Лекарства по терапевтична област	Взаимодействие Промяна на средната геометрична стойност (%) (възможен механизъм)	Препоръка относно едновременен прием
АНТИХИСТАМИНИ (АНТАГОНИСТИ НА H2 ХИСТАМИНОВИТЕ РЕЦЕПТОРИ)		
Ранитидин/Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Не е необходимо коригиране на дозата.
Ранитидин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия. Клинично значими взаимодействия са малко вероятни. Ранитидин се елиминира само частично от бъбречната система за транспорт на органични катиони.	
Циметидин/Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Не е необходимо коригиране на дозата.
Циметидин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия. Клинично значими взаимодействия са малко вероятни. Циметидин се елиминира само частично от бъбречната система за транспорт на органични катиони.	
ЦИТОТОКСИЧНИ СРЕДСТВА		
Кладрибин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия. <i>In vitro</i> ламивудин инхибира вътреклетъчното фосфорилиране на кладрибин. Това води до потенциален риск от загуба на ефикасността на кладрибин при комбиниране в клинични условия. Някои клинични данни също са в подкрепа на възможно взаимодействие между ламивудин и кладрибин.	Поради това, не се препоръчва едновременното приложение на ламивудин и кладрибин (вж. точка 4.4).

Лекарства по терапевтична област	Взаимодействие Промяна на средната геометрична стойност (%) (възможен механизъм)	Препоръка относно едновременен прием
ОПИОИДИ		
Метадон/Абакавир (40 до 90 mg веднъж дневно за 14 дни/600 mg еднократна доза, последвана от 600 mg два пъти дневно за 14 дни)	Абакавир: AUC ↔ C _{max} ↓35% Метадон: CL/F ↑22%	Не е необходимо коригиране на дозата на Kivexa. Малко вероятно е да се налага коригиране на дозата при по-голяма част от пациентите; понякога може да се наложи обратно титриране на дозата на метадона.
Метадон/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
РЕТИНОИДИ		
Ретиноидни съединения (напр. изотретиноин)/ Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия. Възможни са взаимодействия, поради общия път на елиминиране чрез алкохол дехидрогеназа.	Няма достатъчно данни, за да се препоръча коригиране на дозата.
Ретиноидни съединения (напр. изотретиноин)/ Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
ДРУГИ		
Етанол/Абакавир (0,7 g/kg еднократна доза/600 mg еднократна доза)	Абакавир: AUC ↑41% Етанол: AUC ↔ (Инхибиране на алкохол дехидрогеназата)	Не е необходимо коригиране на дозата.
Етанол/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
Разтвор на сорбитол (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/Ламивудин	Единична доза ламивудин перорален разтвор 300 mg Ламивудин: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Когато е възможно трябва да се избягва продължително едновременно приложение на Kivexa с лекарствени продукти, съдържащи сорбитол или други осмотично-действащи поливалентни алкохоли или алкохоли, производни на монозахариди (напр. ксилитол, манитол, лактитол, малтитол). Когато продължително едновременно приложение не може да се избегне, трябва да се обмисли по-често проследяване на вирусния товар на HIV-1.

Съкращения: ↑ = повишаване; ↓ = понижаване; ↔ = без значима промяна; AUC = площ под кривата концентрация спрямо време; C_{max} = максимална наблюдавана концентрация; CL/F = привиден перорален клирънс

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Като общо правило, когато се решава да се използват антиретровирусни средства за лечение на инфекция с HIV при бременни жени и съответно за намаляване на риска от вертикална трансмисия на HIV на новороденото, под внимание трябва да се вземат данните при животни, както и клиничния опит при бременни жени.

Проучвания при животни с абакавир показват токсичност за развиващия се ембрион и фетус при плъхове, но не и при зайци. Проучвания при животни с ламивудин показват повишаване на ранната ембрионална смърт при зайци, но не и при плъхове (вж. точка 5.3). Активните съставки на Ківеха могат да инхибират клетъчната ДНК репликацията и абакавир е показал карциногенност при животински модели (вж. точка 5.3). Клиничната значимост на тези открития не е известна. Установено е плацентарно преминаване на абакавир и ламивудин при хора.

Изходите от бременността при повече от 800 случая на експозиция след първия триместър и повече от 1 000 случая на експозиция след втория и третия триместър при бременни жени не показват малформативен и фетален/неонатален ефект на абакавир. Изходите от бременността при повече от 1 000 случая на експозиция през първия триместър и повече от 1 000 случая на експозиция през втория и третия триместър при бременни жени не показват малформативен и фето/неонатален ефект на ламивудин. Липсват данни за употребата на Ківеха по време на бременност, все пак въз основа на тези данни малформативният риск при хора е малко вероятен.

За пациенти с ко-инфекция с хепатит, които са на лечение с ламивудин-съдържащ продукт като Ківеха, и забременеят в последствие, трябва да се внимава за възможността за рецидив на хепатита при спиране на приема на ламивудин.

Митохондриална дисфункция

Нуклеозидните и нуклеотидните аналози са показали *in vitro* и *in vivo*, че причиняват различна степен на митохондриално увреждане. Има съобщения за митохондриална дисфункция при деца, които са били изложени *in utero* и/или след раждането на нуклеозидни аналози (вж. точка 4.4).

Кърмене

Абакавир и неговите метаболити се екскретират в млякото на лактиращи плъхове. Абакавир също така се екскретира в кърмата.

Въз основа на повече от 200 двойки майка/дете, лекувани за HIV, серумните концентрации на ламивудин при кърмачетата на майки, лекувани за HIV, са много ниски (< 4% от серумните концентрации при майката) и прогресивно намаляват до неустановими нива, когато кърмачетата достигнат 24-седмична възраст. Липсват данни за безопасност за абакавир и ламивудин при приложение на бебета под тримесечна възраст.

Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят децата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаването на HIV.

Фертилитет

Проучвания при животни са показали, че нито абакавир, нито ламивудин имат някакъв ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Клиничното състояние на пациента и профила на нежеланите реакции на Ківеха трябва да се имат предвид, когато се преценява способността на пациента за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Нежеланите реакции, съобщавани във връзка с приложението на Ківеха са в съответствие с известните профили за безопасност на абакавир и ламивудин, прилагани като отделни лекарства. За много от тези нежелани реакции не е известно дали се дължат на активното вещество, на широката гама от други лекарства, използвани за лечение на HIV инфекцията, или са проява на основното заболяване.

Много от нежеланите реакции, изброени в таблицата, настъпват често (гадене, повръщане, диария, повишена температура, сънливост, обрив) при пациенти със свръхчувствителност към абакавир. По тази причина, пациенти с някои от тези симптоми трябва внимателно да се оценяват за наличие на свръхчувствителност (вж. точка 4.4). Много рядко са съобщавани случаи на еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза, при които свръхчувствителност към абакавир не може да бъде изключена. В такива случаи приемът на лекарствени продукти, съдържащи абакавир трябва да се преустанови напълно.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, които се считат за поне малко възможно свързани с абакавир или ламивудин са изброени по системи, органи и абсолютна честота. Те се класифицират по честота като: много чести (> 1/10), чести (> 1/100 до < 1/10), нечести (> 1/1 000 до < 1/100), редки (> 1/10 000 до < 1/1 000) и много редки (< 1/10 000).

Система	Абакавир	Ламивудин
Нарушения на кръвта и лимфната система		<i>Нечести:</i> Неутропения и анемия (и двете понякога в тежка степен), тромбоцитопения <i>Много редки:</i> Изолирана аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	<i>Чести:</i> свръхчувствителност	
Нарушения на метаболизма и храненето	<i>Чести:</i> анорексия <i>Много редки:</i> лактатна ацидоза	<i>Много редки:</i> лактатна ацидоза
Нарушения на нервната система	<i>Чести:</i> главоболие	<i>Чести:</i> главоболие, безсъние <i>Много редки:</i> има съобщения за случаи с периферна невропатия (или парестезии)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		<i>Чести:</i> кашлица, симптоми от страна на носа
Стомашно-чревни нарушения	<i>Чести:</i> гадене, повръщане, диария <i>Редки:</i> има съобщения за случаи на панкреатит, но причинно-следствена връзка с абакавир не е доказана	<i>Чести:</i> гадене, повръщане, коремни болки или крампи, диария <i>Редки:</i> повишена серумна амилаза, има съобщения за случаи с панкреатит
Хепатобилиарни нарушения		<i>Нечести:</i> преходно повишени чернодробни ензими (AST, ALT), <i>Редки:</i> хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<i>Чести:</i> обрив (без системни симптоми) <i>Много редки:</i> erythema multiforme, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза	<i>Чести:</i> обрив, алопеция <i>Редки:</i> ангиоедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		<i>Чести:</i> артралгия, мускулни нарушения <i>Редки:</i> рабдомиолиза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<i>Чести:</i> фебрилитет, летаргия, уморяемост	<i>Чести:</i> уморяемост, отпадналост, фебрилитет

Описание на избрани нежелани реакции

Свръхчувствителност към абакавир

Признаците и симптомите на реакцията на свръхчувствителност са изброени по-долу. Те са установени от клинични проучвания или постмаркетингово наблюдение. Реакциите, които са докладвани **при най-малко 10%** от пациентите с реакция на свръхчувствителност са с удебелен текст.

Почти всички пациенти, развиващи реакции на свръхчувствителност, като част от синдрома имат повишена температура и/или обрив (обикновено макулопапулозен или уртикариален), все пак реакции са настъпвали и без обрив или повишена температура. Други ключови симптоми включват стомашно-чревни, респираторни или конституционални симптоми като сънливост и общо неразположение.

Кожа	Обрив (обикновено макулопапулозен или уртикариален)
Стомашно-чревен тракт	Гадене, повръщане, диария, коремна болка , язви в устата
Респираторен тракт	Диспнея, кашлица , възпалено гърло, респираторен дистрес синдром при възрастни, дихателна недостатъчност
Разни	Повишена температура, летаргия, общо неразположение , оток, лимфаденопатия, хипотензия, конюнктивит, анафилаксия
Неврологични/Психиатрични	Главоболие , парестезия
Хематологични	Лимфопения

Черен дроб/панкреас

Повишени стойности на чернодробните функционални показатели, хепатит, чернодробна недостатъчност

Мускуло-скелетни

Миалгия, рядко миозит, артралгия, повишени нива на креатин фосфокиназата

Урологични

Повишени нива на креатинин, бъбречна недостатъчност

Симптомите, свързани с реакцията на свръхчувствителност, се влошават с продължаване на терапията, като може да са животозастрашаващи, а в редки случаи са били летални.

Възобновяване на лечението с абакавир, след реакция на свръхчувствителност към абакавир, води до ново бързо развитие на симптомите в рамките на няколко часа. При повторна поява на реакция на свръхчувствителност, симптомите обикновено са по-тежко изяви от първоначалните и могат да включват животозастрашаваща хипотония и смърт. Подобни реакции са настъпвали рядко, след възобновяване на лечението с абакавир при пациенти, които са имали само един от ключовите симптоми на свръхчувствителност (вж. по-долу) преди спирането на лечението с абакавир; и в много редки случаи също са наблюдавани при пациенти, които са възобновили терапията без предхождащи симптоми на реакция на свръхчувствителност (т.е. пациенти, които в миналото са имали поносимост към абакавир).

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имуноен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия може да се появи възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени. При прояви на имунна реактивация се съобщава и за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Все пак, съобщаваното време на поява на заболяването е различно и може да е много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Остеонекроза

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на КАРТ. Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Базата данни за безопасност, които подкрепят приложение веднъж дневно при педиатрични пациенти, е получена от изпитването ARROW (COL105677), в което 669 инфектирани с HIV-1 педиатрични участници (на възраст 12 месеца до ≤ 17 години) са приемали абакавир и ламивудин веднъж или два пъти дневно (вж. точка 5.1). В тази популация 104 инфектирани с HIV-1 педиатрични участници, с тегло най-малко 25 kg, са приемали абакавир и ламивудин под формата на Кивеха веднъж дневно. Не са установени допълнителни проблеми, свързани с безопасността, при педиатрични участници с приложение веднъж или два пъти дневно, в сравнение с възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана

нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
тел.: +359 2 890 34 17
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Не са установени специфични симптоми или признаци след остро предозиране на абакавир или ламивудин, освен тези, изброени като нежелани реакции.

В случай на предозиране, пациентът трябва да се наблюдава за данни на токсичност (вж. точка 4.8) и да се приложи съответната стандартна поддържаща терапия. Тъй като ламивудин се отстранява чрез диализа, за лечение при предозиране може да се използва продължителна хемодиализа, макар че това не е добре проучено. Не е известно дали абакавир се отстранява чрез перитонеална диализа или чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, антивирусни средства за лечение на HIV инфекции, комбинации. АТС код: J05AR02.

Механизъм на действие: Абакавир и ламивудин са нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза и са мощни селективни инхибитори на репликацията на HIV-1 и HIV-2 (LAV2 и EHO). Абакавир и ламивудин се метаболизират последователно от вътреклетъчни кинази до съответните им 5'-трифосфати (ТФ) – фармакологично активните им метаболити. Ламивудин-ТФ и карбовир-ТФ (активната трифосфатна форма на абакавир) представляват субстрати и конкурентни инхибитори на ензима обратна транскриптаза на HIV. Техният основен антивирусен ефект, обаче, се осъществява чрез инкорпориране на монофосфатната форма във вирусната ДНК верига, което води до прекъсване на веригата. Трифосфатните форми на абакавир и ламивудин имат значително по-малък афинитет към ДНК полимеразите на клетката-гостоприемник.

Не са наблюдавани антагонистични ефекти *in vitro* с ламивудин и други проучвани антиретровирусни средства (диданозин, невирапин и зидовудин). Антивирусната активност на абакавир в клетъчна култура не се антагонизира в комбинация с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs) диданозин, емтрицитабин, ставудин, тенофовир или зидовудин, ненуклеозидния инхибитор на обратната транскриптаза (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI) невирапин или протеазния инхибитор (PI) ампренавир.

Антивирусна активност *in vitro*

Абакавир и ламивудин са показали, че инхибират репликацията на лабораторни щамове и клинични изолати на HIV в различни типове клетки, включително трансформирани Т-клетъчни линии, клетъчни линии на моноцити/макрофаги и първични култури от активирани лимфоцити от периферна кръв (PBLs) и моноцити/макрофаги. Необходимата концентрация на лекарството за повлияване на вирусната репликация с 50% (EC₅₀) или 50% инхибиторната концентрация (IC₅₀) е била различна в зависимост от типа вирус и от типа клетка гостоприемник.

Средната EC_{50} стойност за абакавир срещу лабораторни щамове на HIV-1ПВ и HIV-1НХВ2 е била от 1,4 до 5,8 μM . Медианата или средните стойности на EC_{50} за ламивудин срещу лабораторни щамове на HIV-1 са били от 0,007 до 2,3 μM . Средната EC_{50} срещу лабораторни щамове на HIV-2 (LAV2 и ЕНО) е била от 1,57 до 7,5 μM за абакавир и от 0,16 до 0,51 μM за ламивудин.

Стойностите на EC_{50} на абакавир срещу HIV-1 група М подтипове (А-Г) са били от 0,002 до 1,179 μM , срещу група О са били от 0,022 до 1,21 μM , а срещу HIV-2 изолати са били от 0,024 до 0,49 μM . В мононуклеарни клетки от периферна кръв стойностите на EC_{50} на ламивудин срещу HIV-1 подтипове (А-Г) са били от 0,001 до 0,170 μM , срещу Група О от 0,030 до 0,160 μM и срещу HIV-2 изолати от 0,002 до 0,20 μM .

HIV-1 проби на изходно ниво от нелекувани пациенти без замени на аминокиселини, свързани с *резистентност*, са оценени или с мулти-цикличен Virco Antivirogram™ тест (n=92 от COL40263) или с едноцикличен Monogram Biosciences PhenoSense™ тест (n=138 от ESS30009). Това е довело до стойности на медианите за EC_{50} от 0,912 μM (в граници от 0,493 до 5,017 μM) и 1,26 μM (в граници от 0,72 до 1,91 μM) съответно за абакавир, и стойности на медианите за EC_{50} от 0,429 μM (в граници от 0,200 до 2,007 μM) и 2,38 μM (1,37 до 3,68 μM) съответно за ламивудин.

Анализите за фенотипна чувствителност на клинични изолати от пациенти, които не са били на антиретровирусно лечение, с HIV-1 Група М не-В подтипове в три проучвания съобщават, че всички вируси са били напълно чувствителни към абакавир и ламивудин. Едното проучване е било при 104 изолата, включващи подтипове А и А1 (n=26), С (n=1), D (n=66) и циркулиращите рекомбинантни форми (CRFs) AD (n=9), CD (n=1) и комплексен интер-подтип рекомбинантен _срх (n=1). Второто проучване е било при 18 изолата, включващи подтип G (n=14) и CRF_AG (n=4) от Нигерия. Третото проучване е било при шест изолата (n=4 CRF_AG, n=1 А и n=1 неопределен) от Абиджан (Бряг на слоновата кост).

HIV-1 изолати (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12; и подтип С или CRF_AC, n=13) от 37 нелекувани пациента в Африка и Азия са били чувствителни на абакавир (промяна на IC_{50} <2,5 пъти) и ламивудин (промяна на IC_{50} <3,0 пъти), с изключение на два CRF02_AG изолата с промяна от 2,9 и 3,4 пъти за абакавир. Изолати Група О от пациенти, които не са лекувани с антиретровирусни средства, тествани за активността на ламивудин, са били високо чувствителни.

Комбинацията на абакавир с ламивудин е показала антивирусна активност при клетъчни култури срещу изолати не-подтип В и HIV-2 изолати, която е била еквивалентна на антивирусната активност срещу изолати подтип В.

Резистентност

In vitro резистентност:

Резистентни на абакавир изолати на HIV-1 са селектирани *in-vitro* при див тип щамове HIV-1 (НХВ2) и са свързани със специфични генотипни промени в областта на кодони за обратната транскриптаза (кодони М184V, К65R, L74V и Y115). Първо се е развила селекция за мутацията М184V, което е довело до 2-кратно повишаване на IC_{50} . Продължителните пасажи в повишаващи се концентрации на лекарството са довели до селекция на двойни мутанти на обратната транскриптаза - 65R/184V и 74V/184V – или на тройни мутанти на обратната транскриптаза - 74V/115Y/184V. Две мутации са предизвикали 7 до 8-кратна промяна в чувствителността към абакавир, а за предизвикване на по-голяма от 8-кратна промяна в чувствителността са били необходими три мутации. Пасаж със зидовудин резистентния клиничен

изолат RTMC също е селектирал мутацията 184V.

Резистентността на HIV-1 към ламивудин включва развитието на M184I или по-често M184V аминокиселинна промяна близо до активното място на вирусната обратна транскриптаза. Пасаж на HIV-1 (HXB2) в присъствието на повишаващи се ЗТС концентрации е довел до високо ниво (>100 до >500 пъти) на ламивудин резистентни вируси и до бързо селектиране на мутацията RT M184I или V. IC₅₀ за дивия тип HXB2 е 0,24 до 0,6 µM, докато IC₅₀ за M184V съдържащ HXB2 е >100 до 500 µM.

Антивирусна терапия съгласно генотипна/фенотипна резистентност

In vivo резистентност (Пациенти, които не са били подлагани на терапия)

Вариантите M184V или M184I се появяват при HIV-1 инфектирани пациенти, лекувани с антиретровирусна терапия, включваща ламивудин.

При изолати от повечето пациенти с вирусологичен неуспех при схема на лечение, съдържаща абакавир, в основните клинични изпитвания или не са наблюдавани промени от началното ниво (45 %), свързани с нуклеозидния инхибитор на обратната транскриптаза, или са установени само M184V или M184I селекция (45 %). Общата селекционна честота за M184V или M184I е била висока (54 %), а селекция на L74V (5 %), K65R (1 %) и Y115F (1 %) е наблюдавана по-рядко (вж. таблицата по-долу). Установено е, че включването на зидовудин към схемата на лечение намалява честотата на L74V и K65R селекцията в присъствието на абакавир (със зидовудин: 0/40, без зидовудин: 15/192, 8 %).

Терапия	Абакавир + Combivir ¹	Абакавир + ламивудин + NNRTI	Абакавир + ламивудин + протеазен инхибитор - ПИ (или ПИ/ритонавир)	Общо
Брой лекувани лица	282	1094	909	2285
Брой лица с вирусологичен неуспех	43	90	158	306
Брой генотипи „на лечение“	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 %)
Тимидин аналогови мутации³	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1. Combivir е комбинация от ламивудин и зидовудин във фиксирани дози

2. Включва три невирусологични неуспеха и четири непотвърдени вирусологични неуспеха.

3. Брой лица с ≥ 1 тимидин аналогови мутации (ТАМ).

Тимидин аналогови мутации може да бъдат селектирани, когато тимидиновите аналози са свързани с абакавир. В един метаанализ от шест клинични изпитвания тимидин аналогови мутации

не са селектирани при схеми на лечение, съдържащи абакавир без зидовудин (0/127), но са селектирани при схеми на лечение, съдържащи абакавир и тимидиновия аналог зидовудин (22/86, 26 %).

In vivo резистентност (Пациенти, които са били подлагани на терапия)

Вариантите M184V или M184I се появяват при HIV-1 инфектирани пациенти, лекувани с антиретровирусна терапия, включваща ламивудин, и водят до развитие на високостепенна резистентност към ламивудин. *In vitro* данните насочват към предположението, че продължаването на приема на ламивудин като част от антиретровирусния режим, въпреки развитието на M184V, може да осигури остатъчна антиретровирусна активност (вероятно поради увреждане на състоянието на вируса). Клиничното значение на тези находки не е установено. Всъщност, наличните клинични данни са много ограничени и правят невъзможно всяко надеждно заключение по този въпрос. Във всеки случай започването на терапия с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), към които има чувствителност, трябва винаги да бъде предпочитано пред поддържането на лечението с ламивудин. Затова поддържането на лечението с ламивудин, въпреки появата на M184V мутация, трябва да се обмисля само при случаи, при които няма други активни NRTI.

Клинично значимо намаляване на чувствителността към абакавир е установено при клинични изолати от пациенти с неконтролирана вирусна репликация, които преди това са лекувани с други нуклеозидни инхибитори и са резистентни към тях. В един метаанализ от пет клинични изпитвания, при които за интензифициране на лечението е прибавен ABC, от 166 пациенти 123 (74 %) са имали M184V/I, 50 (30 %) са имали T215Y/F, 45 (27 %) са имали M41L, 30 (18 %) са имали K70R и 25 (15 %) са имали D67N. K65R не е открита, а L74V и Y115F са наблюдавани нечесто (≤ 3 %). Логистично регресионно моделиране на вероятното влияние на генотипа (нагласено спрямо основните плазмени нива на HIV-1 РНК [вРНК], броят на CD4+ клетките, броят и продължителността на предшестващите антиретровирусни лечения) е показало, че наличието на 3 или повече мутации, свързани с резистентност към нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза, е свързано с намален отговор на Седмица 4 ($p = 0,015$) или на 4 или повече мутации – средно на Седмица 24 ($p \leq 0,012$). Освен това, 69 инсерционен комплекс или Q151M мутация, обичайно в комбинация с A62V, V75I, F77L и F116Y, водят до високо ниво на резистентност към абакавир.

Мутация на обратната транскриптаза при започване на лечението	Седмица 4 (n = 166)		
	n	Средна промяна на вРНК (log ₁₀ c/mL)	Процент с < 400 копия/mL вРНК
Никаква	15	-0,96	40 %
Само M184V	75	-0,74	64 %
Каквато и да е една мутация, свързана с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза	82	-0,72	65 %
Каквито и да са две мутации, свързани с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза	22	-0,82	32 %
Каквито и да са три мутации, свързани с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза	19	-0,30	5 %
Четири или повече мутации, свързани с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза	28	-0,07	11 %

Фенотипна резистентност и кръстосана резистентност

Фенотипната резистентност към абакавир изисква M184V и поне една друга абакавир-селектирана мутация, или M184V с множествени тимидин аналогови мутации. При наличие само на мутациите M184V и M184I фенотипната кръстосана резистентност към други нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза е ограничена. Зидовудин, диданозин, ставудин и тенофовир запазват антиретровирусната си активност срещу такива варианти на HIV-1. Наличието на M184V с K65R предизвиква кръстосана резистентност между абакавир, тенофовир, диданозин и ламивудин, и M184V с L74V предизвиква кръстосана резистентност между абакавир, диданозин и ламивудин. Наличието на M184V с Y115F предизвиква кръстосана резистентност между абакавир и ламивудин. Лесно достъпни алгоритми за интерпретиране на лекарствената резистентност и тестове за чувствителност, които са налични в търговската мрежа, дават гранични стойности за намалена активност към абакавир и ламивудин като отделни лекарствени средства, по които могат да се прогнозира чувствителност, частична чувствителност или резистентност въз основа на директно измерване на чувствителността или чрез изчисляване на HIV-1 фенотипната резистентност от вирусния генотип. Уместната употреба на абакавир и ламивудин може да бъде направлявана чрез използване на тези настоящи препоръчвани алгоритми за резистентността.

Малко вероятна е кръстосаната резистентност между абакавир или ламивудин и антиретровирусните лекарства от други класове (напр. протеазните инхибитори или ненуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза).

Клиничен опит

Клиничният опит с комбинацията от абакавир и ламивудин, приложена веднъж дневно, се основава главно на четири проучвания при нелекувани до момента пациенти, CNA30021, EPZ104057 (проучване HEAT), ACTG5202 и CNA109586 (проучване ASSERT) и две проучвания при лекувани пациенти - CAL30001 и ESS30008.

Нелекувани до момента пациенти

В подкрепа на комбинацията абакавир и ламивудин в един прием дневно е едно 48-седмично

многоцентрово, двойносляпо, контролирано проучване (CNA30021) с участие на 770 инфектирани с HIV възрастни, нелекувани до момента, пациенти. Това са били основно асимптоматични инфектирани с HIV пациенти (CDC стадий А), рандомизирани да приемат или 600 mg абакавир (ABC) веднъж дневно, или 300 mg два пъти на ден, като към абакавир и в двата варианта се добавя ламивудин 300 mg веднъж дневно и ефавиренц 600 mg веднъж дневно. Резултатите от проучването са обобщени по подгрупи в следната таблица:

Резултати, свързани с ефикасността на седмица 48 при CNA30021 по изходни стойности на HIV-1 РНК и CD4 категории (ITT-е TLOVR ART – нелекувани пациенти).

	ABC QD +3TC+EFV (n=384)	ABC BID +3TC+EFV (n=386)
ITT-Е популация TLOVR анализ	Процент с HIV-1 РНК <50 копия/ml	
Всички участници	253/384 (66%)	261/386 (68%)
Изходна РНК категория <100 000 копия/mL	141/217 (65%)	145/217 (67%)
Изходна РНК категория >=100 000 копия/mL	112/167 (67%)	116/169 (69%)
Изходна CD4 категория <50	3/ 6 (50%)	4/6 (67%)
Изходна CD4 категория 50-100	21/40 (53%)	23/37 (62%)
Изходна CD4 категория 101-200	57/ 85 (67%)	43/67 (64%)
Изходна CD4 категория 201-350	101/143 (71%)	114/170 (67%)
Изходна CD4 категория >350	71/109 (65%)	76/105 (72%)
>1 log намаление на HIV РНК или <50 ср/mL Всички пациенти	372/384 (97%)	373/386 (97%)

При двата режима на лечение се наблюдава сходен клиничен успех (момент за оценка на терапевтична разлика: -1,7; 95 % CI –8,4; 4,9). Въз основа на тези резултати може да се заключи с 95 % доверителност, че действителната разлика в ефикасността е не повече от 8,4 % в полза на двукратния прием. Тази потенциална разлика е достатъчно малка, за да се направи заключение, че режимът на прием на абакавир веднъж дневно е с не по-малка ефикасност от режима на прием на абакавир два пъти дневно (non-inferiority).

Подобна обща ниска честота на вирусологичен неуспех (вирусно натоварване > 50 копия/ml) е установена при двете третирани групи – с прием веднъж и два пъти дневно (съответно 10 % и 8 %). В малка част от пробите за генотипен анализ е установена тенденция за повишено ниво на NRTI-свързаните мутации при терапевтичния режим с еднократен прием в сравнение с приема на

абакавир два пъти дневно. Не може да се направи категорично заключение поради ограничените данни, получени от това изпитване.

Съществуват противоречиви данни от някои сравнителни изпитвания с Кивеха *m.e.* HEAT, ACTG5202 и ASSERT:

EPZ104057 (изпитване HEAT) е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-маскирано, 96-седмично, многоцентрово изпитване, чиято първична цел е била оценка на относителната ефикасност на абакавир/ламивудин (ABC/ЗТС, 600 mg/300 mg) и тенофовир/емтрицитабин (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), прилагани веднъж дневно в комбинация с лопинавир/ритонавир (LPV/r, 800 mg/200 mg) при инфектирани с HIV възрастни, които не са били лекувани досега. Първичният анализ на ефикасността е бил направен на 48-та седмица, като изпитването е било 96 седмици, и е показал не по-малка ефикасност. Резултатите са обобщени по-долу:

**Вирусологичен отговор на база плазмена HIV-1 РНК < 50 копия/ml
ITT-експонирана популация, с включено прехвърляне M=F**

Вирусологичен отговор	ABC/ЗТС +LPV/r (N = 343)		TDF/FTC + LPV/r (N = 345)	
	Седмица 48	Седмица 96	Седмица 48	Седмица 96
Обща степен на повлияване (стратифицирана спрямо изходната HIV-1 РНК)	231/343 (68 %)	205/343 (60 %)	232/345 (67 %)	200/345 (58 %)
Повлияване спрямо изходната HIV-1 РНК < 100 000 c/ml	134/188 (71 %)	118/188 (63 %)	141/205 (69 %)	119/205 (58 %)
Повлияване спрямо изходната HIV-1 РНК ≥ 100 000 c/ml	97/155 (63 %)	87/155 (56 %)	91/140 (65 %)	81/140 (58 %)

Наблюдаван е сходен вирусологичен отговор и при двете схеми (оценка на базата на извадка за разлика в лечението на 48-та седмица: 0,39 %, 95 % CI: -6,63; 7,40).

Изпитването ACTG 5202 е многоцентрово, сравнително, рандомизирано изпитване на двойнослепи абакавир/ламивудин или емтрицитабин/тенофовир в комбинация с открити ефавиренц или атазанавир/ритонавир при HIV-1 инфектирани пациенти, които не са били лекувани досега. Пациентите са били стратифицирани при скрининга според нивата на плазмената HIV-1 РНК < 100 000 и ≥ 100 000 копия/ml.

Междинен анализ от ACTG 5202 показва, че абакавир/ламивудин е свързан със статистически значим по-висок риск от вирусологичен неуспех в сравнение с емтрицитабин/тенофовир (определен като вирусно натоварване > 1 000 копия/ml на или след 16-та седмица и преди 24-та седмица или ниво на HIV-РНК > 200 копия/ml на или след 24-тата седмица) при лица с вирусно натоварване при скриниране ≥ 100 000 копия/ml (изчислен коефициент на риск: 2,33; 95 % CI: 1,46; 3,72, p = 0,0003). Съвета за проследяване на данните за безопасност (Data Safety Monitoring Board (DSMB)) препоръчва да се обмисли промяна в лечението на всички лица в подгрупата с високо вирусно натоварване поради наблюдаваните разлики в ефикасността. Лицата в подгрупата с ниско вирусно натоварване са останали заслепени и са продължили участието си в изпитването.

Анализът на данните от лицата в подгрупата с ниско вирусно натоварване не показва очевидна разлика между нуклеозидните аналози при пациентите, при които не е наблюдаван вирусологичен неуспех на 96-та седмица. Резултатите са представени по-долу:

- 88,3 % с ABC/ЗТС спрямо 90,3 % с TDF/FTC, когато е приеман с атазанавир/ритонавир като трето лекарство, разлика в лечението -2,0 % (95 % CI -7,5 %; 3,4 %),

- 87,4 % с ABC/3TC спрямо 89,2 % с TDF/FTC, когато е приеман с ефавиренц като трето лекарство, разлика в лечението -1,8 % (95 % CI -7,5 %; 3,9 %).

Изпитването CNA109586 (ASSERT) е многоцентрово, отворено, рандомизирано изпитване на абакавир/ламивудин (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) и тенофовир/емтрицитабин (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), приемани веднъж дневно с ефавиренц (EFV, 600 mg) при HIV-1 инфектирани възрастни, които не са били лекувани досега с ART, HLA-B*5701 отрицателни. Вирусологичните резултати са обобщени в таблицата по-долу:

Вирусологичен отговор на 48-та седмица ИТТ-експонирана популация < 50 копия/ml TLOVR

	ABC/3TC + EFV (N = 192)	TDF/FTC + EFV (N = 193)
Обща степен на повлияване	114/192 (59 %)	137/193 (71 %)
Повлияване спрямо изходната HIV-1 РНК < 100 000 c/ml	61/95 (64 %)	62/83 (75 %)
Повлияване спрямо изходната HIV-1 РНК ≥ 100 000 c/ml	53/97 (55 %)	75/110 (68 %)

На 48-та седмица е наблюдавана по-ниска степен на вирусологичен отговор с ABC/3TC в сравнение с TDF/FTC (оценка на базата на извадка за разликата в лечението: 11,6 %, 95 % CI: 2,2; 21,1).

Лекувани пациенти

Данни от две изпитвания, CAL30001 и ESS30008 са показали, че Кивеха веднъж дневно има сходна вирусологична ефикасност с абакавир 300 mg два пъти дневно плюс ламивудин 300 mg веднъж дневно или 150 mg два пъти дневно при лекувани пациенти.

В изпитване CAL30001, 182 лекувани пациенти с вирусологичен неуспех са рандомизирани да получават в продължение на 48 седмици Кивеха веднъж дневно или 300 mg абакавир два пъти дневно и 300 mg ламивудин веднъж дневно, и при двата случая в комбинация с тенофовир и протеазен инхибитор (PI) или нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (NNRTI). Наблюдавано е сходно намаляване на HIV-1 РНК, измерено посредством средната площ под кривата минус изходно ниво. Това показва не по-малка ефикасност на лечението при групата на Кивеха от тази при групата на абакавир плюс ламивудин два пъти дневно (AAUCMB, съответно -1,65 log₁₀ копия/ml срещу -1,83 log₁₀ копия/ml 95 % –доверителен интервал [0,13; 0,38]). Във всяка група (ИТТ популация) са установени и подобни процентни дялове с HIV-1 RNA < 50 копия/ml (50 % срещу 47 %) и < 400 копия/ml (54 % срещу 57 %) на седмица 48. Обаче, тъй като в това изпитване са били включени само умерено лекувани пациенти с непропорционалност на базовото вирусно натоварване между двете рамена, тези резултати трябва да се интерпретират внимателно.

В изпитване ESS30008, 260 пациенти с постигната вирусологична супресия при първоначален терапевтичен режим 300 mg абакавир и 150 mg ламивудин, два пъти дневно и протеазен инхибитор или нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза, са рандомизирани да продължат този режим или да превключат на лечение с Кивеха и PI или NNRTI за 48 седмици. Резултатите на седмица 48 са показали, че групата на Кивеха е с подобен вирусологичен изход (non-inferior), сравнена с групата на абакавир и ламивудин. Това заключение се основава на процентните дялове

на лицата с HIV-1 RNA < 50 копия/ml (съответно 90 % и 85 % , 95 % доверителен интервал [2,7; 13,5]).

Скор за генотипна чувствителност (GSS) не е установен от ПРУ за комбинацията абакавир/ламивудин. Процентът лекувани пациенти в проучването CAL30001 с HIV-RНК <50 копия/mL на седмица 48 по скор за генотипна чувствителност при оптимизирана основна терапия (optimized background therapy (OBT)) е представен в таблицата по-долу. Оценено е и влиянието върху отговора на основните мутации, определени от IAS-USA, към абакавир или ламивудин, както и влиянието на броя на мутациите, свързани с мулти-NRTI резистентност, от мутациите на изходно ниво. GSS е изведен от Monogram докладите с чувствителен вирус със стойности '1-4' въз основа на броя лекарства в схемата на лечение, както и с вирус с намалена чувствителност със стойност '0'. Скорове за генотипна чувствителност не са получени за всички пациенти преди започване на лечението. Сходен процент пациенти в групите на лечение с абакавир веднъж или два пъти дневно в CAL30001 са имали GSS скор <2 или ≥2 и са били потиснати успешно до <50 копия/mL до седмица 48.

Процент пациенти в CAL30001 с <50 копия/mL на седмица 48 по скор за генотипна чувствителност в OBT и брой изходни мутации

	ABC/3TC FDC QD (n=94)				ABC BID +3TC QD (n=88)
	Брой изходни мутации ¹				
Скор за генотипна чувствителност в OBT	Всички	0-1	2-5	6+	Всички
≤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%)
Неизвестни	8/14 (57%)	6/14 (43%)	2/14 (14%)	0	2/6 (33%)
Всички	47/94 (50%)	30/94 (32%)	17/94 (18%)	0	41/88 (47%)

¹ Основни, определени от IAS-USA, мутации към абакавир или ламивудин и мутации, свързани с мулти-NRTI резистентност

За проучванията CNA109586 (ASSERT) и CNA30021 при пациенти, които не са били лекувани, данни за генотипа са получени само за една част от пациентите при скрининг или преди започване на лечението, както и за тези пациенти, които са покрили критериите за вирусологичен неуспех. Наличните частични данни за пациентите от CNA30021 са представени в таблицата по-долу, но трябва да се интерпретират внимателно. Скор за чувствителност към лекарството е даден за вирусния генотип на всеки пациент чрез ANRS 2009 HIV-1 алгоритъма за генотипна лекарствена резистентност. Всяко лекарство с чувствителност в схемата на лечение е получило скор 1, а лекарствата, за които ANRS алгоритъмът прогнозира резистентност, са получили стойност '0'.

Процент пациенти в CNA30021 с <50 копия/mL на седмица 48 по скор за генотипна чувствителност при ОВТ и брой изходни мутации

	ABC QD + 3TC QD + EFV QD (N=384) Брой изходни мутации ¹				ABC BID+ 3TC QD + EFV QD (N=386)
	Всички	0-1	2-5	6+	
Скор за генотипна чувствителност в ОВТ	Всички	0-1	2-5	6+	Всички
≤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%)
Всички	60/125 (48%)	59/125 (47%)	1/125 (<1%)	0	60/120 (50%)

¹ Основни, определени от IAS-USA (декември 2009) мутации за абакавир или ламивудин

Педиатрична популация

Направено е сравнение на схема, включваща приложение веднъж дневно спрямо приложение два пъти дневно на абакавир и ламивудин в рандомизирано, многоцентрово, контролирано проучване при HIV-инфектирани педиатрични пациенти. 1 206 педиатрични пациенти на възраст от 3 месеца до 17 години са включени в изпитването ARROW (COL105677) и са приемали доза в съответствие с препоръките за дозиране в групите по телесно тегло в указанията за лечение на Световната здравна организация (Антиретровирусна терапия на HIV инфекция при кърмачета и деца, 2006 (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006)). След 36 седмици по схема, включваща приложение на абакавир и ламивудин два пъти дневно, 669 подходящи участници са рандомизирани да продължат с приложение два пъти дневно или да преминат на приложение веднъж дневно на абакавир и ламивудин за най-малко 96 седмици. В тази популация 104 пациенти, с телесно тегло най-малко 25 kg, са приемали 600 mg абакавир и 300 mg ламивудин под формата на Ківеха веднъж дневно със средна продължителност на експозиция 596 дни.

От 669 рандомизирани участници в това проучване (на възраст от 12 месеца до ≤17 години), при групата, приемаща абакавир/ламивудин веднъж дневно, е доказана неинфериорност спрямо групата на двукратен дневен прием според предварително определената граница за неинфериорност от -12% за първичната крайна точка < 80 c/ml на 48-ма седмица, както и на 96-та седмица (вторична крайна точка) и всички други изпитвани прагове (< 200 c/ml, < 400 c/ml, < 1 000 c/ml), които попадат в границата на неинфериорност. Подгрупов анализ, изследващ хетерогенността на еднократен спрямо двукратен дневен прием, не показва значим ефект на пола, възрастта или вирусен товар при рандомизирането. Заключениеята подкрепят неинфериорност, независимо от метода на анализ.

Вирусната супресия е сходна при 104 пациенти, които са приемали Ківеха, включително тези, които са били между 40 kg и 25 kg.

5.2 Фармакокинетични свойства

Доказано е, че таблетката, съдържаща комбинация с фиксирана доза абакавир/ламивудин (FDC), е биоеквивалентна на абакавир и ламивудин, прилагани поотделно. Това е установено в едно проучване за биоеквивалентност с приложение на еднократна доза, кръстосано в 3 периода на FDC (на гладно) срещу 2 x 300 mg абакавир таблетки плюс 2 x 150 mg ламивудин таблетки (на гладно) срещу FDC, приложена с богата на мазнини храна, при здрави доброволци (n = 30). На гладно не е установена значима разлика в степента на резорбция, измерена чрез площта под кривата плазмена

концентрация-време (AUC) и в максималната пикова концентрация (C_{max}) на всеки от компонентите. Няма и клинично значим ефект на храната върху фармакокинетиката, която се наблюдава при приложение на FDC на гладно и след хранене. Тези резултати показват, че FDC може да се приема с или без храна. Фармакокинетичните свойства на абакавир са описани по-долу.

Абсорбция

След перорално приложение абакавир и ламивудин се резорбират бързо и пълно в стомашно-чревния тракт. Абсолютната бионаличност при перорално приложение на абакавир и ламивудин при възрастни е съответно около 83 % и 80-85 %. Средното време за достигане на максимална серумна концентрация (t_{max}) е около 1,5 часа и 1,0 час съответно за абакавир и ламивудин. След еднократна доза абакавир от 600 mg средната (CV) C_{max} е 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28 %), а средната (CV) AUC_{∞} е 11,95 $\mu\text{g.h/ml}$ (21 %). След многократно перорално приложение на ламивудин по 300 mg веднъж дневно за седем дни средната равновесна (CV) C_{max} е 2,04 $\mu\text{g/ml}$ (26 %), а средната (CV) AUC_{24} е 8,87 $\mu\text{g.h/ml}$ (21 %).

Разпределение

В клинични проучвания след интравенозно приложение на абакавир и ламивудин, средният привиден обем на разпределение е съответно 0,8 и 1,3 l/kg. Проучвания *in vitro* относно свързването с плазмените протеини показват, че при терапевтични концентрации абакавир се свързва в ниска до умерена степен (~49 %) с човешките плазмени протеини. Ламивудин показва линейни зависимости на фармакокинетичните показатели в терапевтичния дозов интервал и се свързва *in vitro* в ограничена степен с плазмените протеини (< 36 %). Това показва малка вероятност за взаимодействие с други лекарства чрез изместване от комплекса с плазмените протеини.

Данните показват, че абакавир и ламивудин преминават в централната нервна система (ЦНС) и достигат цереброспиналната течност (ЦСТ). Проучвания с абакавир показват AUC отношение между ЦСТ и плазма между 30 и 44 %. Наблюдаваните стойности на пиковите концентрации са 9 пъти по-големи от IC_{50} на абакавир, която е 0,08 $\mu\text{g/ml}$ или 0,26 μM , когато абакавир се прилага по 600 mg два пъти дневно. Средното отношение ЦСТ/серумна концентрация за ламивудин 2-4 часа след пероралното му приложение е около 12 %. Действителната степен на преминаване на ламивудин в ЦНС и връзката с клиничната му ефикасност не е изяснена.

Биотрансформация

Абакавир се метаболизира главно в черния дроб, като около 2 % от приложената доза се екскретира чрез урината в непроменен вид. Основните пътища на метаболизиране при човека са чрез алкохолдеhidrogenаза и глюкурониране, при което се образуват 5'-карбоксилна киселина и 5'-глюкуронид, представляващи 66 % от приложената доза. Тези метаболити се екскретират в урината.

Малка част от ламивудин се елиминира чрез метаболизиране. Ламивудин се елиминира предимно чрез бъбречна екскреция в непроменен вид. Вероятността за метаболитни лекарствени взаимодействия с ламивудин е ниска, поради ниската степен на метаболизиране в черния дроб (5-10 %).

Елиминиране

Средният елиминационен полуживот на абакавир е около 1,5 часа. Не се установява значимо кумулиране след многократен перорален прием на 300 mg абакавир два пъти дневно.

Елиминирането на абакавир се осъществява чрез метаболизиране в черния дроб и последваща екскреция на метаболитите предимно с урината. Метаболитите и непроменения абакавир в урината представляват около 83 % от приложената доза абакавир. Останалото количество се отделя чрез фецеса.

Наблюдаваният елиминационен полуживот на ламивудин е 5 до 7 часа. Средният системен клирънс на ламивудин е около 0,32 l/h/kg, дължащ се основно на бъбречен клирънс (> 70 %) посредством системата за транспорт на органични катиони. Проучвания при пациенти с бъбречно увреждане показват, че елиминирането на ламивудин се повлиява от бъбречната дисфункция. Не се препоръчва употреба на Кивеха при пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min, тъй като не може да се направи необходимото коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

Вътреклетъчна фармакокинетика

В клинично проучване с 20 инфектирани с HIV пациенти, приемащи 300 mg абакавир два пъти дневно, с една единствена доза от 300 mg приета преди 24-часовия период на пробовземане, средният геометричен краен карбовир-ТФ вътреклетъчен елиминационен полуживот в стационарно състояние е 20,6 часа в сравнение със средния геометричен плазмен елиминационен полуживот на абакавир от 2,6 часа в това проучване. При кръстосано проучване при 27 пациенти с HIV инфекция, вътреклетъчните експозиция на карбовир-ТФ са били по-високи при схема 600 mg абакавир веднъж дневно ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max24,ss} + 99\%$ и $C_{trough} + 18\%$) в сравнение със схема 300 mg два пъти дневно. При пациенти, приемащи 300 mg ламивудин веднъж дневно, крайният вътреклетъчен елиминационен полуживот на ламивудин-ТФ е удължен до 16-19 часа в сравнение с плазмения елиминационен полуживот на ламивудин, който е 5-7 часа. При кръстосано проучване при 60 здрави доброволци вътреклетъчните фармакокинетични параметри на ламивудин-ТФ са били сходни ($AUC_{24,ss}$ и $C_{max24,ss}$) или по-ниски ($C_{trough} - 24\%$) при схема 300 mg ламивудин веднъж дневно в сравнение със схема 150 mg ламивудин два пъти дневно. Като цяло тези данни подкрепят приложението на 300 mg ламивудин и 600 mg абакавир веднъж дневно за лечение на инфектирани с HIV пациенти. В допълнение ефикасността и безопасността на тази комбинация, приложена веднъж дневно, е доказана в основно клинично проучване (CNA30021- вж. Клиничен опит).

Специални групи пациенти

Чернодробно увреждане

Съществуват фармакокинетични данни за абакавир и ламивудин самостоятелно.

Абакавир се метаболизира главно в черния дроб. Фармакокинетиката на абакавир е проучена при пациенти с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh резултат 5-6), приемали еднократна доза от 600 mg; медианата (диапазон) на стойността на AUC е 24,1 (10,4 до 54,8) ug.h/ml. Резултатите показват, че е налице средно (90% CI) увеличение от 1,89 пъти [1,32; 2,70] на AUC на абакавир и 1,58 пъти [1,22; 2,04] на елиминационния полуживот. Не е възможно да се направи окончателна препоръка относно намаляване на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане поради значителна вариабилност на експозицията на абакавир.

Данните, получени при пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане показват, че фармакокинетиката на ламивудин не се повлиява значително при чернодробно нарушение.

Въз основа на данните, получени с абакавир, Кивеха не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Съществуват фармакокинетични данни за ламивудин и абакавир самостоятелно. Абакавир се метаболизира главно в черния дроб и около 2 % от приетата доза се екскретира в урината в непроменен вид. Фармакокинетиката на абакавир при пациенти в терминален стадий на бъбречно заболяване е подобна на тази при пациенти с нормална бъбречна функция. Проучвания с ламивудин показват, че плазмените концентрации (AUC) се повишават при пациенти с бъбречно увреждане поради намаления клирънс. Не се препоръчва употреба на Ківеха при пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min, тъй като не може да се направи необходимото коригиране на дозата.

Старческа възраст

Няма фармакокинетични данни при пациенти над 65 години.

Деца

Абакавир се абсорбира бързо и добре при перорално приложение при деца. Педиатричните фармакокинетични проучвания показват, че приложение веднъж дневно осигурява стойност на AUC₂₄, еквивалентна на тази при приложение два пъти дневно на същата обща дневна доза за лекарствените форми перорален разтвор и таблетка.

Абсолютната бионаличност на ламивудин (приблизително 58 до 66%) е по-ниска и по-вариабилна при педиатрични пациенти на възраст под 12 години. Все пак, педиатричните фармакокинетични проучвания с таблетната лекарствена форма показват, че приложение веднъж дневно осигурява стойност на AUC₂₄, еквивалентна на тази при приложение два пъти дневно на същата обща дневна доза.

5.3 Предклинични данни за безопасност

С изключение на отрицателния микронуклеарен *in vivo* тест при плъхове, няма налични данни относно ефектите на комбинацията от абакавир и ламивудин при животни.

Мутагенност и карциногенност

В бактериални тестове абакавир и ламивудин не проявяват мутагенност, но подобно на други нуклеозидни аналози те инхибират клетъчната ДНК репликация в *in vitro* проучвания при бозайници, както и при изпитването с миши лимфом. Резултатите от *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове с комбинация от абакавир и ламивудин са отрицателни.

Ламивудин не показва никаква генотоксична активност в *in vivo* проучвания в дози с плазмена концентрация 40-50 пъти по-голяма от клиничните плазмени концентрации. Във високи концентрации абакавир има слаб потенциал да предизвика хромозомно увреждане както *in vitro*, така и *in vivo*.

Карциногенният потенциал на комбинацията от абакавир и ламивудин не е изследван. При продължителни перорални проучвания за карциногенност при плъхове и мишки, ламивудин не показва никакъв карциногенен потенциал. Изпитванията за карциногенност с абакавир, приложен перорално при мишки и плъхове, показват увеличена честота на малигнени и немалигнени тумори. И при двата вида малигнени тумори възникват в препуциалната жлеза при мъжките индивиди и в клиторната жлеза при женските индивиди, а при плъхове - и в щитовидната жлеза при мъжките

индивиди, и в черния дроб, пикочния мехур, лимфните възли и подкожния слой при женските индивиди.

Повечето от тези тумори възникват при най-високата доза на абакавир от 330 mg/kg/ден при мишки и от 600 mg/kg/ден при плъхове. Изключение е туморът на препуциалната жлеза, който възниква при доза 110 mg/kg при мишки. Системната експозиция при мишки и плъхове, при която не се наблюдава карциногенен ефект, е еквивалентна на 3 и 7 пъти системната експозиция по време на терапия при хора. Макар че клиничното значение на тези резултати при хора не е известно, тези данни показват, че потенциалната клинична полза превишава карциногенния риск при хора.

Токсичност след многократно приложение

В токсикологични проучвания е установено, че абакавир води до увеличаване на теглото на черния дроб при плъхове и маймуни. Клиничното значение на това не е известно. Няма данни от клинични проучвания, че абакавир е хепатотоксичен. Освен това, при човека не е наблюдавана автоиндукция на метаболизма на абакавир или индукция на метаболизма на други лекарствени продукти, метаболизиращи се в черния дроб.

При прилагане на абакавир за период от две години, в сърдечната тъкан на мишки и плъхове е наблюдавана лекостепенна миокардна дегенерация. Системната експозиция е еквивалентна на 7 до 24 пъти очакваната системна експозиция при хора. Клиничното значение на тези находки не е установено.

Репродуктивна токсикология

Репродуктивни токсикологични проучвания при животни показват, че ламивудин и абакавир преминават през плацентата.

Ламивудин не показва тератогенност в проучвания с животни, но има данни за повишена ранна ембрионална смъртност при зайци при относително ниски системни експозиции, сравними с тези, които се достигат при хора. Подобен ефект не е наблюдаван при плъхове дори при много висока системна експозиция.

Абакавир проявява токсичност към развиващия се ембрион или фетус при плъхове, но не и при зайци. Това включва намалено телесно тегло на фетуса, фетален оток и увеличаване на скелетните промени/малформации, ранна вътрематочна смърт и мъртви раждания. Поради тази ембрио-фетална токсичност не могат да се направят изводи относно тератогенния потенциал на абакавир.

Проучване върху фертилността при плъхове показва, че абакавир и ламивудин не оказват влияние върху мъжкия или женския фертилитет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

магнезиев стеарат
микрокристална целулоза
натриев нишестен гликолат.

Таблетна обвивка:

Опадрай Оранжево YS-1-13065-A съдържащ:

хипромелоза

титанов диоксид

макрогол 400

полисорбат 80

сънсет жълто FCF (E110)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бели непрозрачни (PVC/PVDC-алуминий/хартия) блистери, защитени от отваряне от деца, съдържащи 30 таблетки.

Групови опаковки, съдържащи 90 (3 опаковки по 30) таблетки в бели непрозрачни (PVC/PVDC-алуминий/хартия) блистери, защитени от отваряне от деца.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/298/002

EU/1/04/298/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 декември 2004 г.

Дата на последно подновяване: 17 ноември 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.