

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Abacavir/Lamivudina/Zidovudina Mylan 300 mg/150 mg /300 mg compresse rivestite con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di abacavir (come solfato), 150 mg di lamivudina e 300 mg di zidovudina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Le compresse rivestite con film di forma ovale, sono di colore verde chiaro, biconvesse, con impresso "ALZ1" su un lato e "M" sull'altro lato. Le dimensioni sono di circa 21 mm x 10 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Abacavir/Lamivudina/Zidovudina Mylan è indicato per il trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (*Human Immunodeficiency Virus*, HIV) in soggetti adulti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Questa combinazione fissa sostituisce i tre componenti (abacavir, lamivudina e zidovudina) usati separatamente alle medesime dosi. Si raccomanda che il trattamento venga iniziato con abacavir, lamivudina e zidovudina separatamente per le prime 6-8 settimane (vedere paragrafo 4.4). La scelta di questa combinazione fissa dovrebbe essere basata non solo sul criterio di potenziale aderenza ma prevalentemente sull'efficacia attesa e sui rischi correlati ai tre analoghi nucleosidi.

La dimostrazione del beneficio di abacavir/lamivudina/zidovudina si basa soprattutto sui risultati degli studi effettuati nel trattamento di pazienti mai trattati o moderatamente trattati con antiretrovirali, con malattia non avanzata. In pazienti con alta carica virale (>100.000 copie/ml) la scelta della terapia necessita di attenta considerazione (vedere paragrafo 5.1).

Nel complesso, la soppressione virologica con questo regime di tre nucleosidi potrebbe essere inferiore a quella ottenuta con altre terapie multiple tra cui in particolare inibitori della proteasi potenziati o inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, quindi l'impiego di abacavir/lamivudina/zidovudina deve essere considerato solo in circostanze particolari (ad esempio co-infezione con tubercolosi).

Prima di iniziare il trattamento con abacavir, deve essere eseguito uno screening per la presenza dell'allele HLA-B\*5701 in ogni paziente affetto da HIV, a prescindere dalla razza (vedere paragrafo 4.4). Abacavir non deve essere somministrato a quei pazienti in cui sia nota la presenza dell'allele HLA-B\*5701.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La terapia deve essere iniziata da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV.

La dose raccomandata di Abacavir/Lamivudina/Zidovudina Mylan negli adulti (di oltre 18 anni di età) è di una compressa due volte al giorno.

Abacavir/Lamivudina/Zidovudina Mylan può essere assunto con o senza cibo.

Nei casi in cui si renda necessaria la sospensione della terapia con uno dei principi attivi di Abacavir/Lamivudina/Zidovudina Mylan o una riduzione della dose, sono disponibili preparazioni separate di abacavir, lamivudina e zidovudina.

## Popolazioni speciali

### Compromissione renale

Mentre non è necessario alcun aggiustamento della dose di abacavir in pazienti con disfunzione renale, i livelli di lamivudina e zidovudina sono aumentati nei pazienti con compromissione renale a causa della ridotta clearance. Pertanto, poiché possono essere necessari aggiustamenti della dose, si raccomanda di utilizzare preparazioni separate di abacavir, lamivudina e zidovudina nei pazienti con ridotta funzionalità renale (clearance creatinina  $\leq 50$  ml/min). Il medico è invitato a fare riferimento ai singoli Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto di questi medicinali.

Abacavir/Lamivudina/Zidovudina Mylan non deve essere somministrato a pazienti con malattia renale all'ultimo stadio (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

### Compromissione epatica

Abacavir è principalmente metabolizzato dal fegato. Nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave non ci sono dati clinici disponibili, pertanto, l'uso di abacavir, lamivudina e zidovudina non è raccomandato a meno che non sia ritenuto necessario. Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh score 5-6) è richiesto uno stretto controllo, incluso il monitoraggio dei livelli plasmatici di abacavir, se fattibile (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### Anziani

Attualmente non sono disponibili dati di farmacocinetica nei pazienti di età superiore ai 65 anni. Tuttavia è consigliata speciale attenzione in questa classe di età a causa delle modificazioni associate all'età stessa come la diminuita funzionalità renale e le alterazioni dei parametri ematologici.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di abacavir/lamivudina/zidovudina non sono state stabilite nei bambini e negli adolescenti. Nessun dato è disponibile.

Aggiustamenti della dose nei pazienti con reazioni avverse ematologiche: possono rendersi necessari aggiustamenti nella posologia della zidovudina se i livelli di emoglobina scendono al di sotto di 9 g/dl o 5,59 mmol/l o la conta dei neutrofili scende al di sotto di  $1,0 \times 10^9/l$  (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Poiché non è possibile l'aggiustamento della posologia di Abacavir/Lamivudina/Zidovudina Mylan devono essere usate preparazioni separate di abacavir, lamivudina e zidovudina. Il medico è invitato a fare riferimento ai singoli Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto di questi medicinali.

## Modo di somministrazione

### Uso orale

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1. Vedere paragrafi 4.4 e 4.8.

Pazienti con malattia renale all'ultimo stadio.

A causa del principio attivo zidovudina, Abacavir/Lamivudina/Zidovudina Mylan è controindicata nei pazienti con marcata neutropenia ( $<0,75 \times 10^9/l$ ) oppure con livelli molto bassi di emoglobina ( $<7,5$  g/dl o 4,65 mmol/l) (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Le avvertenze speciali e le precauzioni relative ad abacavir, lamivudina e zidovudina sono incluse in questo paragrafo. Non ci sono ulteriori avvertenze e precauzioni relative all'associazione Abacavir/Lamivudina/Zidovudina Mylan.

Reazioni di ipersensibilità (vedere anche paragrafo 4.8):

Abacavir è associato ad un rischio di reazioni di ipersensibilità (HSR) (vedere paragrafo 4.8) caratterizzate da febbre e/o rash con altri sintomi che indicano un coinvolgimento multi-organico. Le HSR sono state osservate con abacavir, alcune delle quali erano pericolose per la vita e in rari casi ad esito fatale, quando non gestite in maniera appropriata.

Il rischio che si verifichi una HSR ad abacavir è elevato nei pazienti con test positivo per la presenza dell'allele HLA-B\*5701. Tuttavia, HSR ad abacavir sono state riportate con una frequenza minore nei pazienti che non possiedono questo allele.

Pertanto, deve sempre essere rispettato quanto segue:

- la presenza o meno dell'allele HLA-B\*5701 deve essere sempre confermata prima di iniziare la terapia.
- Abacavir/lamivudina/zidovudina non deve mai essere iniziato nei pazienti con positività per la presenza dell'allele HLA-B\*5701, nemmeno nei pazienti con negatività per l'allele HLA-B\*5701 che hanno avuto una sospetta HSR ad abacavir in un precedente regime terapeutico contenente abacavir.
- **Se si sospetta una HSR, abacavir/lamivudina/zidovudina deve essere interrotto immediatamente**, anche in assenza di allele HLA-B\*5701. Un ritardo nella sospensione del trattamento con Abacavir/lamivudina/zidovudina dopo l'insorgenza di ipersensibilità provoca una reazione pericolosa per la vita.
- Dopo l'interruzione del trattamento con abacavir/lamivudina/zidovudina per motivi di sospetta HSR, abacavir/lamivudina/zidovudina o **qualsiasi altro medicinale contenente abacavir non devono mai più essere ripresi**.
- La riassunzione di medicinali contenenti abacavir dopo una sospetta HSR ad abacavir può provocare un'immediata ricomparsa dei sintomi entro poche ore. La ricomparsa dei sintomi è generalmente più grave della presentazione iniziale e può includere ipotensione pericolosa per la vita e morte.
- Per evitare la riassunzione di abacavir, i pazienti che vanno incontro ad una sospetta HSR devono essere istruiti di eliminare le compresse rimanenti di abacavir/ lamivudina/ zidovudina.

#### Descrizione clinica di HSR ad abacavir

L'HSR ad abacavir è stata ben caratterizzata nel corso degli studi clinici e durante l'esposizione post marketing. I sintomi generalmente insorgevano entro le prime sei settimane (tempo mediano di insorgenza 11 giorni) dall'inizio del trattamento con abacavir, **anche se tali reazioni possono insorgere in qualsiasi momento durante il corso della terapia**.

Quasi tutte le HSR ad abacavir avranno febbre e/o rash. Altri segni e sintomi che sono stati osservati come parte della HSR ad abacavir sono descritti in dettaglio nel paragrafo 4.8, inclusi sintomi respiratori e gastrointestinali. E' importante sottolineare che tali sintomi **possono condurre ad una diagnosi errata di HSR come patologia respiratoria (polmonite, bronchite, faringite), o gastroenterite**.

I sintomi correlati all'HSR peggiorano con il prosieguo della terapia e possono essere pericolosi per la vita. Questi sintomi generalmente si risolvono dopo la sospensione di abacavir.

Raramente pazienti che hanno interrotto abacavir per ragioni diverse dai sintomi dell'HSR sono

andati incontro a reazioni pericolose per la vita entro qualche ora dalla ripresa della terapia con abacavir (vedere paragrafo 4.8). La riassunzione di abacavir in tali pazienti deve essere fatta in un ambiente dove sia disponibile un pronto intervento medico.

#### Acidosi lattica

Con l'uso di zidovudina è stata riportata acidosi lattica di solito associata ad epatomegalia e steatosi epatica. Sintomi precoci (iperlattacidemia sintomatica) che includono sintomi non gravi a carico dell'apparato digerente (nausea, vomito e dolore addominale), malessere non specifico, perdita di appetito, perdita di peso, sintomi respiratori (respirazione accelerata e/o profonda) o sintomi neurologici (compresa debolezza motoria).

L'acidosi lattica presenta un'alta mortalità e può essere associata a pancreatite, insufficienza epatica o insufficienza renale.

L'acidosi lattica è stata in genere osservata sia dopo i primi mesi di trattamento sia dopo molti mesi.

Il trattamento con zidovudina deve essere interrotto in caso di comparsa di iperlattacidemia sintomatica e acidosi metabolica/lattica, epatomegalia progressiva o rapido incremento dei livelli di aminotransferasi.

Si deve prestare cautela nel somministrare zidovudina a pazienti (in particolare donne obese) con epatomegalia, epatite od altri noti fattori di rischio di malattia epatica e steatosi epatica (compresi alcuni medicinali e alcool). I pazienti con infezione concomitante da epatite C e trattati con alfa interferone e ribavirina possono essere ad alto rischio.

I pazienti con aumentato rischio devono essere attentamente seguiti.

#### Disfunzione mitocondriale dopo esposizione in utero

Gli analoghi nucleosidici e nucleotidici possono influire sulla funzione mitocondriale a livelli variabili, più pronunciati con stavudina, didanosina e zidovudina. Sono stati riportati casi di disfunzione mitocondriale in neonati HIV-negativi esposti agli analoghi nucleosidici *in utero* e/o dopo la nascita; questi riguardavano prevalentemente regimi terapeutici contenenti zidovudina. Le principali reazioni avverse riportate sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia) e disturbi metabolici (iperlattacidemia e iperlipasemia). Queste reazioni avverse sono state spesso transitorie. Sono stati riportati raramente disturbi neurologici a comparsa ritardata (ipertonia, convulsioni, anomalie comportamentali). Al momento non è noto se tali disturbi neurologici siano transitori o permanenti. Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per ogni bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleosidici e nucleotidici, che presenta manifestazioni cliniche severe di eziologia non nota, in particolare manifestazioni neurologiche. Queste osservazioni non hanno effetto sulle attuali linee guida nazionali di impiego della terapia antiretrovirale nelle donne in gravidanza per prevenire la trasmissione verticale dell'HIV.

#### Lipoatrofia

Il trattamento con zidovudina è stato associato con la perdita del grasso sottocutaneo che è stato collegato alla tossicità mitocondriale. L'incidenza e la gravità della lipoatrofia sono legate all'esposizione cumulativa. Questa perdita di grasso che risulta più evidente nel viso, negli arti e nei glutei, può non essere reversibile quando si passa ad un regime terapeutico privo di zidovudina. I pazienti devono essere regolarmente valutati per i segni di lipoatrofia durante la terapia con zidovudina e con medicinali contenenti zidovudina. Qualora vi sia il sospetto di sviluppo di lipoatrofia, si deve passare ad un regime terapeutico alternativo.

#### Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti possono essere in parte correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per

l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

#### Reazioni avverse ematologiche

Ci si può attendere che nei pazienti in trattamento con zidovudina si verifichino anemia, neutropenia e leucopenia (di solito secondaria alla neutropenia). Queste reazioni avvengono con maggior frequenza alle dosi più alte di zidovudina (1200 - 1500 mg/die) e in pazienti con una scarsa riserva di tessuto midollare prima del trattamento, in particolar modo in quelli con una malattia da HIV in fase avanzata. Pertanto i parametri ematologici devono essere attentamente tenuti sotto controllo (vedere paragrafo 4.3) nei pazienti che ricevono Abacavir/Lamivudina/Zidovudina Mylan. Questi effetti ematologici di solito non vengono osservati prima di 4-6 settimane di trattamento. Nei pazienti con malattia da HIV sintomatica in fase avanzata, si raccomanda generalmente di effettuare i controlli ematologici almeno ogni due settimane per i primi tre mesi di terapia ed almeno ogni mese in seguito.

Nei pazienti con malattia da HIV in fase precoce le reazioni avverse ematologiche sono infrequenti. A seconda delle condizioni generali del paziente i test ematologici possono essere effettuati con minor frequenza, per esempio ogni uno-tre mesi. Inoltre, può essere richiesto un aggiustamento della dose di zidovudina se si verificano anemia grave e mielosoppressione durante il trattamento con Abacavir/Lamivudina/Zidovudina Mylan, o nei pazienti con preesistente compromissione midollare, ad es. emoglobina <9 g/dl (5,59 mmol/l) o conta dei neutrofili <1,0 x 10<sup>9</sup> /l (vedere paragrafo 4.2). Poiché non è possibile un aggiustamento della dose di Abacavir/Lamivudina/Zidovudina Mylan, devono essere impiegate preparazioni separate di lamivudina e zidovudina. Il medico è invitato a far riferimento, per la prescrizione di questi farmaci, alle informazioni relative ai singoli medicinali.

#### Pancreatite

Raramente si sono verificati casi di pancreatite nei pazienti trattati con abacavir, lamivudina e zidovudina. Tuttavia non è chiaro se questi casi siano stati provocati dal trattamento con altri medicinali o dalla malattia da HIV in corso. Il trattamento con Abacavir/Lamivudina/Zidovudina Mylan r deve essere interrotto immediatamente se si verificano segni clinici, sintomi, o anomalie di laboratorio indicativi di pancreatite.

#### Malattia epatica

Se la lamivudina viene impiegata in concomitanza per il trattamento dell'HIV e dell'HBV, nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della lamivudina sono disponibili ulteriori informazioni relative all'impiego di lamivudina nel trattamento dell'infezione da virus dell'epatite B.

La sicurezza e l'efficacia di Abacavir/Lamivudina/Zidovudina Mylan non sono state stabilite nei pazienti con significativi disturbi epatici concomitanti. Abacavir/Lamivudina/Zidovudina Mylan non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

I pazienti con epatite cronica B o C e trattati con una terapia di combinazione antiretrovirale sono considerati ad aumentato rischio di reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente fatali. In caso di terapia antivirale concomitante per l'epatite B o C si faccia riferimento alle relative informazioni di tali medicinali.

Se Abacavir/Lamivudina/Zidovudina Mylan viene sospeso nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B, si raccomanda un controllo periodico sia dei test di funzionalità epatica sia dei marker di replicazione dell'HBV, dal momento che la sospensione della lamivudina può condurre ad una riacutizzazione dell'epatite (vedere Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della lamivudina).

I pazienti con disfunzione epatica pre-esistente, comprendente l'epatite cronica attiva, presentano una aumentata frequenza di anomalie della funzionalità epatica durante la terapia antiretrovirale di

combinazione e devono essere monitorati secondo la prassi consueta. Qualora si evidenzi un peggioramento della malattia epatica in tali pazienti, si deve prendere in considerazione l'interruzione o la definitiva sospensione del trattamento.

#### Pazienti con co-infezione da virus dell'epatite B o C

L'uso concomitante di ribavirina con zidovudina non è raccomandato a causa dell'aumentato rischio di anemia (vedere paragrafo 4.5).

#### Popolazione pediatrica

Poiché i dati disponibili non sono sufficienti, non è raccomandato l'uso di Abacavir/Lamivudina/Zidovudina Mylan nei bambini e negli adolescenti. In questa popolazione di pazienti le reazioni di ipersensibilità sono particolarmente difficili da identificare.

#### Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario. Sono stati anche segnalati disturbi autoimmuni (come il morbo di Graves e l'epatite autoimmune) in un contesto di riattivazione immunitaria; tuttavia il tempo di insorgenza segnalato è più variabile e tali eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

#### Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

#### Infezioni opportunistiche

I pazienti devono essere avvertiti che Abacavir/Lamivudina/Zidovudina Mylan od altre terapie antiretrovirali non guariscono l'infezione da HIV e pertanto essi possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche ed altre complicanze dell'infezione da HIV. Pertanto i pazienti devono rimanere sotto stretta osservazione clinica da parte di medici esperti nel trattamento di tali patologie associate all'HIV.

#### Infarto del miocardio

Studi osservazionali hanno mostrato un'associazione tra l'infarto del miocardio e l'impiego di abacavir. Tali studi sono stati per la maggior parte condotti in pazienti già trattati con antiretrovirali. I dati provenienti dagli studi clinici hanno mostrato un numero limitato di infarto del miocardio e non si può escludere un piccolo aumento del rischio. Complessivamente i dati disponibili da studi osservazionali di coorte e da studi clinici randomizzati mostrano alcune contraddizioni cosicché non si può né confermare né smentire una relazione causale tra il trattamento con abacavir e il rischio di infarto miocardico. Fino ad oggi, non è noto alcun meccanismo biologico per spiegare un potenziale aumento del rischio. Quando si prescrive Abacavir/Lamivudina/Zidovudina Mylan, si devono intraprendere azioni per cercare di minimizzare tutti i fattori di rischio modificabili (ad esempio il fumo, l'ipertensione e l'iperlipidemia).

#### Trasmissione

Sebbene un'efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

### Interazioni farmacologiche

Al momento non sono disponibili dati sufficienti sull'efficacia e la tollerabilità di questo medicinale somministrato in associazione con NNRTI o PI (vedere paragrafo 5.1).

Abacavir/Lamivudina/Zidovudina Mylan non deve essere preso con qualsiasi altro medicinale contenente lamivudina o medicinali contenenti emtricitabina.

L'uso concomitante di stavudina con zidovudina deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).  
La combinazione di lamivudina con cladribina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

### **Abacavir/Lamivudine/Zidovudine Mylan contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "Privo di sodio".

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Abacavir/Lamivudina/Zidovudina Mylan contiene abacavir, lamivudina e zidovudina, pertanto qualsiasi interazione identificata con questi singoli componenti riguarda Abacavir/Lamivudina/Zidovudina Mylan. Gli studi clinici hanno mostrato che non vi sono interazioni clinicamente significative tra abacavir, lamivudina e zidovudina.

Abacavir è metabolizzato dagli enzimi UDP-glucuroniltransferasi (UGT) e dall'alcool deidrogenasi; la somministrazione concomitante di induttori o inibitori degli enzimi UGT o di composti eliminati attraverso l'alcol deidrogenasi potrebbe alterare l'esposizione ad abacavir. La zidovudina è per la maggior parte metabolizzata dagli enzimi UGT; la somministrazione concomitante di induttori o inibitori degli enzimi UGT potrebbe alterare l'esposizione alla zidovudina. La lamivudina è eliminata per via renale. La secrezione renale attiva della lamivudina nell'urina avviene attraverso i trasportatori dei cationi organici (*organic cation transporter*- OCT); la somministrazione concomitante di lamivudina con inibitori OCT può aumentare l'esposizione alla lamivudina.

Abacavir, lamivudina e zidovudina non sono metabolizzati in maniera significativa dagli enzimi del citocromo P450 (come il CYP3A4, CYP2C9 o CYP2D6) e non inibiscono o inducono nemmeno tale sistema enzimatico. Pertanto, vi è un ridotto potenziale di interazioni con gli inibitori della proteasi antiretrovirale, con i non nucleosidi e altri medicinali metabolizzati dai principali enzimi P450.

Studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti. L'elenco di seguito riportato non deve essere considerato esaustivo ma è rappresentativo delle classi studiate.

<b>Farmaci per area terapeutica</b>	<b>Interazioni Cambiamenti nella media geometrica (%) (Possibile meccanismo)</b>	<b>Raccomandazioni relative alla co- somministrazione</b>
<b>MEDICINALI ANTIRETROVIRALI</b>		
Didanosina/Abacavir	Interazione non studiata.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Didanosina/Lamivudina	Interazione non studiata.	
Didanosina/Zidovudina	Interazione non studiata.	
Stavudina/Abacavir	Interazione non studiata.	Associazione non raccomandata.
Stavudina/Lamivudina	Interazione non studiata.	
Stavudina/Zidovudina	In vitro l'antagonismo dell'attività anti-HIV tra la stavudina e la zidovudina potrebbe risultare in una diminuzione dell'efficacia	
<b>MEDICINALI ANTINFETTIVI</b>		

Farmaci per area terapeutica	Interazioni Cambiamenti nella media geometrica (%) (Possibile meccanismo)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
Atovaquone/Abacavir	Interazione non studiata.	Poichè i dati disponibili sono limitati il significato clinico non è conosciuto.
Atovaquone/Lamivudina	Interazione non studiata.	
Atovaquone/Zidovudina (750 mg due volte al giorno con il cibo /200 mg tre volte al giorno)	Zidovudina AUC ↑33% Atovaquone AUC ↔	
Claritromicina/Abacavir	Interazione non studiata.	Somministrazione separata di Abacavir/Lamivudina/Zidovudina Mylan e claritromicina di almeno 2 ore.
Claritromicina/Lamivudin	Interazione non studiata.	
Claritromicina/Zidovudina (500 mg due volte al giorno/100	Zidovudina AUC ↓12%	
Trimetoprim/sulfametossazolo (Co-	Interazione non studiata.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Abacavir/Lamivudina/Zidovudina Mylan, a meno che il paziente non abbia insufficienza renale (Vedere paragrafo 4.2).  Qualora venga richiesta la somministrazione concomitante con co-trimossazolo, si raccomanda che i pazienti siano monitorati clinicamente. Alte dosi di trimetoprim/sulfametossazolo per il trattamento della polmonite da <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) e della toxoplasmosi non sono state studiate e devono essere evitate.
Trimetoprim/sulfametossazolo (Co-trimossazolo)/Lamivudina (160 mg/800 mg una volta al giorno per 5 giorni/300 mg singola dose)	Lamivudina: AUC ↑40%  Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametossazolo: AUC ↔  (inibizione dei trasportatori dei cationi organici)	
Trimetoprim/sulfametossazolo (Co-trimossazolo)/Zidovudina	Interazione non studiata.	
<b>ANTIFUNGINI</b>		
Fluconazolo/Abacavir	Interazione non studiata.	Poiché sono disponibili solo dati limitati il significato clinico non è conosciuto. Controllo dei segni di tossicità della zidovudina (vedere paragrafo 4.8).
Fluconazolo/Lamivudina	Interazione non studiata.	
Fluconazolo/Zidovudina (400 mg una volta al giorno/200 mg tre volte al giorno)	Zidovudina AUC ↑74% (inibizione dell'UGT)	
<b>ANTIMICOBATTERIC</b>		



<b>Farmaci per area terapeutica</b>	<b>Interazioni Cambiamenti nella media geometrica (%) (Possibile meccanismo)</b>	<b>Raccomandazioni relative alla co- somministrazione</b>
Rifampicina/Abacavir	Interazione non studiata.  Da potenziale a leggera diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di abacavir mediante induzione	Dati insufficienti per raccomandare un aggiustamento della dose.
Rifampicina/Lamivudina	Interazione non studiata.	Dati insufficienti per raccomandare un aggiustamento della dose.
Rifampicina/Zidovudina (600 mg una volta al giorno/200 mg tre volte al giorno)	Zidovudina AUC ↓48% (induzione dell'UGT)	
<b>ANTICONVULSIVANTI</b>		
Fenobarbital/Abacavir	Interazione non studiata.  Da potenziale a leggera diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di abacavir mediante induzione	Dati insufficienti per raccomandare un aggiustamento della dose.
Fenobarbital/Lamivudina	Interazione non studiata.	
Fenobarbital/Zidovudina	Interazione non studiata.  Da potenziale a leggera diminuzione delle concentrazioni plasmatiche della zidovudina mediante induzione dell'UGT.	
Fenitoina/Abacavir	Interazione non studiata.  Da potenziale a leggera diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di abacavir mediante induzione	Dati insufficienti per raccomandare un aggiustamento della dose.  Monitoraggio delle concentrazioni di fenitoina.
Fenitoina/Lamivudina	Interazione non studiata.	
Fenitoina /Zidovudina	Fenitoina AUC ↑↓	
Acido valproico/Abacavir	Interazione non studiata.	Poiché sono disponibili solo dati limitati il significato clinico non è conosciuto.
Acido valproico	Interazione non studiata.	Controllo dei segni di tossicità della zidovudina (vedere paragrafo 4.8).
Acido valproico /Zidovudina (250 mg o 500 mg tre volte al giorno/100 mg tre volte al	Zidovudina AUC ↑80% (inibizione dell'UGT)	
<b>ANTISTAMINICI (ANTAGONISTI DEI RECETTORI H2 DELL'ISTAMINA)</b>		
Ranitidina/Abacavir	Interazione non studiata.	Non è necessario alcun aggiustamento della

Farmaci per area terapeutica	Interazioni Cambiamenti nella media geometrica (%) (Possibile meccanismo)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
Ranitidina/Lamivudina	Interazione non studiata.  Interazioni clinicamente significative sono improbabili. La ranitidina viene eliminata solo in parte dal sistema di trasporto	dose.
Ranitidina/Zidovudina	Interazione non studiata.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Cimetidina/Abacavir	Interazione non studiata.	
Cimetidina/Lamivudina	Interazione non studiata.  Interazioni clinicamente significative sono improbabili. La cimetidina viene eliminata solo in parte dal sistema di trasporto	
Cimetidina/Zidovudina	Interazione non studiata.	
<b>CITOTOSSICI</b>		
Cladribina/Lamivudina	Interazione non studiata.  <i>In vitro</i> la lamivudina inibisce la fosforilazione intracellulare della cladribina portando ad un potenziale rischio di perdita di efficacia della cladribina in caso di associazione in ambito clinico. Alcune evidenze cliniche supportano anche una possibile interazione tra lamivudina e	Pertanto, l'uso concomitante di lamivudina con cladribina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).
<b>OPPIOIDI</b>		
Metadone/Abacavir (da 40 a 90 mg una volta al giorno per 14 giorni/600 mg singola dose, poi 600 mg due volte al giorno per	Abacavir: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓35% Metadone: CL/F ↑22%	Poiché sono disponibili solo dati limitati il significato clinico non è conosciuto. Controllo dei segni di tossicità della zidovudina (vedere paragrafo 4.8).
Metadone/Lamivudina	Interazione non studiata.	Aggiustamenti del dosaggio del metadone sono improbabili nella maggior parte dei pazienti; talvolta può essere richiesta una rititolazione del metadone.
Metadone/Zidovudina (da 30 a 90 mg una volta al giorno/200 mg ogni 4 ore)	Zidovudina AUC ↑43% Metadone AUC ↔	
<b>RETINOIDI</b>		

Farmaci per area terapeutica	Interazioni Cambiamenti nella media geometrica (%) (Possibile meccanismo)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
Composti retinoidi (ad esempio isotretinoina)/Abacavir	Interazione non studiata.  Possibile interazione considerata la stessa via di eliminazione attraverso l'alcol deidrogenasi.	Dati insufficienti per raccomandare un aggiustamento della dose.
Composti retinoidi (ad esempio isotretinoina)/Lamivudina Nessuno studio di	Interazione non studiata.	
Composti retinoidi (ad esempio isotretinoina)/Zidovudina	Interazione non studiata.	
<b>URICOSURICI</b>		
Probenecid/Abacavir	Interazione non studiata.	Poiché sono disponibili solo dati limitati il significato clinico non è conosciuto. Controllo dei segni di tossicità della zidovudina (vedere paragrafo 4.8).
Probenecid/Lamivudina	Interazione non studiata.	
Probenecid/Zidovudina (500 mg quattro volte al giorno/2 mg/kg tre volte al	Zidovudina AUC ↑106% (inibizione dell'UGT)	
<b>VARIE</b>		
Etanolo/Abacavir (0,7 g/kg singola dose/600 mg singola dose)	Abacavir: AUC ↑41% Etanolo: AUC ↔  (Inibizione dell'alcol deidrogenasi)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Etanolo/Lamivudina	Interazione non studiata.	
Etanolo/Zidovudina	Interazione non studiata.	
Soluzione di sorbitolo (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g)/ Lamivudina	Singola dose di Lamivudina soluzione orale 300 mg  Lamivudina:  AUC ↓ 14%; 32%; 36%  C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%, 55%	Se è possibile, evitare la co-somministrazione cronica di Abacavir/lamivudina/zidovudina con medicinali contenenti sorbitolo o altri polialcoli ad azione osmotica o alcoli monosaccaridici (es. xilitolo, mannitolo, lattitolo, maltitolo). Considerare la possibilità di monitorare più frequentemente la carica virale di HIV-1 quando non è possibile evitare la co-somministrazione cronica.

Abbreviazioni: ↑ = aumento; ↓ = diminuzione; ↔ = nessun cambiamento significativo; AUC = area sotto la curva della concentrazione in funzione del tempo; C<sub>max</sub> = concentrazione massima osservata; CL/F = clearance orale apparente.

Un peggioramento dell'anemia dovuta alla ribavirina è stato riportato quando la zidovudina è inclusa nel regime di trattamento dell'HIV, sebbene l'esatto meccanismo non sia ancora stato stabilito. L'uso concomitante della ribavirina con la zidovudina non è raccomandato a causa dell'aumentato rischio di anemia (vedere paragrafo 4.4). Si deve prendere in considerazione la sostituzione della zidovudina nel regime di combinazione ART se tale regime è già stato intrapreso. Ciò potrebbe essere particolarmente importante nei pazienti con nota storia di anemia indotta da zidovudina.

La terapia concomitante, in special modo la terapia acuta, con medicinali potenzialmente nefrotossici o mielosoppressivi (ad esempio pentamidina sistemica, dapsone, pirimetamina, co-trimossazolo, amfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferone, vincristina, vinblastina e doxorubicina) può anche aumentare il rischio di reazioni avverse alla zidovudina (vedere paragrafo 4.8). Ove la terapia concomitante con Abacavir/Lamivudina/Zidovudina Mylan ed uno qualsiasi di questi medicinali si renda necessaria, ulteriore cautela dovrà essere posta nel monitoraggio della funzionalità renale e dei parametri ematologici e, se richiesto, la dose di uno o più farmaci deve essere ridotta.

Dati limitati provenienti da studi clinici non indicano un aumento significativo del rischio di reazioni avverse della zidovudina con co-trimossazolo (vedere informazioni sulle interazioni sopra riportate relative alla lamivudina e al co-trimossazolo), pentamidina per aerosol, pirimetamina e aciclovir alle dosi usate in profilassi.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

##### Gravidanza

Come regola generale, quando si decide di usare un agente antiretrovirale per il trattamento dell'infezione da HIV nelle donne in gravidanza e di conseguenza per ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'HIV al neonato, devono essere presi in considerazione i dati sull'impiego negli animali così come l'esperienza clinica nelle donne in gravidanza. Nel caso specifico, l'impiego della zidovudina nelle donne in gravidanza con successivo trattamento dei bambini appena nati ha mostrato di ridurre il tasso di trasmissione materno-fetale dell'HIV. Non ci sono dati sull'uso di abacavir/lamivudina/zidovudina in gravidanza. Una quantità moderata di dati su donne in gravidanza trattate con i singoli principi attivi abacavir, lamivudina e zidovudina in associazione indicano che non vi è alcuna tossicità a livello di malformazioni (più di 300 esiti di esposizione dal primo trimestre di gravidanza). Una grande quantità di dati su donne in gravidanza trattate con lamivudina o zidovudina indicano che non vi è alcuna tossicità a livello di malformazioni (più di 3000 esiti di esposizioni dal primo trimestre di gravidanza di cui oltre 2000 esiti riguardavano esposizioni sia a lamivudina sia a zidovudina). Una quantità moderata di dati (più di 600 esiti dal primo trimestre di gravidanza) indicano che non vi è alcuna tossicità a livello di malformazioni con l'uso di abacavir. Il rischio di malformazioni è improbabile nell'uomo sulla base della menzionata moderata quantità di dati.

I principi attivi di Abacavir/Lamivudina/Zidovudina Mylan possono inibire la replicazione del DNA cellulare, la zidovudina ha dimostrato di essere cancerogena per via transplacentare in uno studio nell'animale e abacavir ha mostrato di essere cancerogeno in modelli di studio negli animali (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza clinica di queste osservazioni non è conosciuta.

Per le pazienti con infezione concomitante da epatite che vengono trattate con medicinali contenenti lamivudina come Abacavir/Lamivudina/Zidovudina Mylan e che successivamente iniziano una gravidanza, deve essere presa in considerazione la possibilità di una recidiva dell'epatite legata alla sospensione della lamivudina.

##### *Disfunzione mitocondriale*

Gli analoghi nucleosidici e nucleotidici sia *in vivo* che *in vitro* hanno dimostrato di causare un grado variabile di danno mitocondriale. Sono stati riportati casi di disfunzione mitocondriale in neonati HIV-negativi esposti agli analoghi nucleosidici *in utero* e/o dopo la nascita (vedere paragrafo 4.4).

##### Allattamento al seno

Abacavir e i suoi metaboliti sono escreti nel latte dei ratti che allattano. Abacavir è anche escreto nel latte materno umano.

Sulla base di più di 200 coppie madre/figlio trattate per l'HIV, le concentrazioni sieriche di lamivudina nei neonati allattati con latte materno da madri trattate per l'HIV sono molto basse (< 4% della concentrazione sierica materna) e diminuiscono progressivamente a livelli non rilevabili quando i

neonati allattati con latte materno raggiungono le 24 settimane di età. Non ci sono dati disponibili sulla sicurezza di abacavir e lamivudina quando somministrati a neonati di età inferiore ai 3 mesi.

Dopo la somministrazione di una singola dose di 200 mg di zidovudina somministrata a donne con infezione da HIV, la concentrazione media di zidovudina era simile nel latte umano e nel siero.

Si raccomanda che le madri con infezione da HIV non allattino al seno i loro bambini in nessun caso al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

#### Fertilità

Studi negli animali hanno dimostrato che né abacavir, né lamivudina né zidovudina hanno effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). La zidovudina ha mostrato di non interferire sul numero, sulla morfologia e sulla motilità degli spermatozoi nell'uomo.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Lo stato clinico del paziente e il profilo degli eventi avversi di Abacavir/Lamivudina/Zidovudina Mylan devono essere tenuti in considerazione se si considera la capacità del paziente di guidare o usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Sono state riportate reazioni avverse durante la terapia per la malattia da HIV con abacavir, lamivudina e zidovudina, da sole od in associazione. Poiché Abacavir/Lamivudina/Zidovudina Mylan contiene abacavir, lamivudina e zidovudina, si possono attendere reazioni avverse associate a questi composti.

##### Riassunto tabulare delle reazioni avverse riportate con i singoli principi attivi

Le reazioni avverse riportate con abacavir, lamivudina e zidovudina sono elencati nella Tabella 1. Esse sono riportate per organo, apparato/sistema e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ). Si deve porre particolare attenzione per escludere la possibilità di una reazione di ipersensibilità ogni qualvolta si manifesti ciascuno di questi sintomi.

**Tabella 1:** Reazioni avverse riportate con i singoli componenti di Abacavir/Lamivudina/Zidovudina Mylan

Abacavir	Lamivudina	Zidovudina
<b>IMPORTANTE: per le informazioni sull'ipersensibilità ad abacavir</b> vedere le informazioni di seguito in Descrizione delle reazioni avverse selezionate		
Ipersensibilità ad abacavir		
<b><i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i></b>		
	<i>Non comune:</i> neutropenia, anemia (entrambe talvolta gravi), trombocitopenia  <i>Molto Raro:</i> aplasia eritrocitaria pura	<i>Comune:</i> anemia, neutropenia e leucopenia <i>Non comune:</i> trombocitopenia e pancitopenia con ipoplasia midollare <i>Raro:</i> aplasia eritrocitaria pura <i>Molto raro:</i> anemia aplastica
<b><i>Disturbi del sistema immunitario</i></b>		
<i>Comune:</i> ipersensibilità		

<b><i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i></b>		
<i>Comune</i> : anoressia <i>Molto raro</i> : acidosi lattica	<i>Molto raro</i> : acidosi lattica	<i>Raro</i> : anoressia, acidosi lattica in assenza di ipossiemia
<b><i>Disturbi psichiatrici</i></b>		
		<i>Raro</i> : ansia, depressione
<b><i>Patologie del sistema nervoso</i></b>		
<i>Comune</i> : cefalea	<i>Comune</i> : cefalea, insonnia <i>Molto raro</i> : neuropatia periferica (parestesie)	<i>Molto comune</i> : cefalea <i>Comune</i> : vertigini <i>Raro</i> : insonnia, parestesie, sonnolenza, perdita di concentrazione mentale, convulsioni
<b><i>Patologie cardiache</i></b>		
		<i>Raro</i> : cardiomiopatia
<b><i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i></b>		
	<i>Comune</i> : tosse, sintomatologia nasale	<i>Non comune</i> : dispnea <i>Raro</i> : tosse
<b><i>Patologie gastrointestinali</i></b>		
<i>Comune</i> : nausea, vomito, diarrea <i>Raro</i> : pancreatite	<i>Comune</i> : nausea, vomito, dolore addominale, diarrea <i>Raro</i> : aumenti dell'amilasi sierica, pancreatite	<i>Molto comune</i> : nausea <i>Comune</i> : vomito, dolore addominale e diarrea <i>Non comune</i> : flatulenza <i>Raro</i> : pigmentazione della mucosa orale, disgeusia, dispepsia, pancreatite
<b><i>Patologie epatobiliari</i></b>		
	<i>Non comune</i> : transitori aumenti degli enzimi epatici (AST, ALT) <i>Raro</i> : epatite	<i>Comune</i> : innalzamenti dei livelli ematici degli enzimi epatici e della bilirubina <i>Raro</i> : disturbi epatici come grave epatomegalia con steatosi
<b><i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i></b>		
<i>Comune</i> : rash (senza sintomi sistemici) <i>Molto raro</i> : eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica.	<i>Comune</i> : rash, alopecia	<i>Non comune</i> : rash e prurito <i>Raro</i> : pigmentazione delle unghie e della pelle, orticaria e sudorazione
<b><i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i></b>		

	<i>Comune:</i> artralgia, disturbi muscolari <i>Raro:</i> rabdomiolisi	<i>Comune:</i> mialgia <i>Non comune:</i> miopatia
<b><i>Patologie renali e urinarie</i></b>		
		<i>Raro:</i> pollachiuria
<b><i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i></b>		
		<i>Raro:</i> ginecomastia
<b><i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i></b>		
<i>Comune:</i> febbre, letargia, affaticamento	<i>Comune:</i> affaticamento, malessere, febbre	<i>Comune:</i> malessere <i>Non comune:</i> febbre, dolori diffusi e astenia <i>Raro:</i> brividi, dolore toracico e sindrome simil-influenzale

Molte delle reazioni avverse riportate nella tabella si verificano comunemente (nausea, vomito, diarrea, febbre, stato di torpore, rash) nei pazienti con ipersensibilità ad abacavir. Pertanto, i pazienti con uno qualsiasi di questi sintomi devono essere attentamente controllati per una possibile presenza di tale ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4). Molto raramente sono stati riportati casi di eritema multiforme, sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica tossica dove l'ipersensibilità ad abacavir non poteva essere esclusa. In tali casi i medicinali contenenti abacavir devono essere definitivamente sospesi.

#### Descrizioni di reazioni avverse selezionate

##### *Ipersensibilità ad abacavir*

I segni e i sintomi di questa HSR sono elencati di seguito. Questi sono stati identificati sia dagli studi clinici sia dalla farmacovigilanza post-marketing. Quelli riportati in almeno il 10% dei pazienti con una reazione di ipersensibilità sono evidenziati in grassetto.

Quasi tutti i pazienti che sviluppano reazioni di ipersensibilità avranno febbre e/o rash (generalmente maculopapulare o orticarioide) come parte della sindrome, tuttavia reazioni si sono manifestate senza rash o febbre. Altri sintomi principali includono sintomi gastrointestinali, respiratori o sistemici come stato di torpore e malessere.

<i>Cute</i>	<b>Rash</b> (generalmente maculopapulare o orticarioide)
<i>Tratto gastrointestinale</i> bocca	<b>Nausea, vomito, diarrea, dolore addominale</b> , ulcerazioni della
<i>Tratto respiratorio</i>	<b>Dispnea, tosse</b> , mal di gola, sindrome da distress respiratorio nell'adulto, insufficienza respiratoria
<i>Varie</i>	<b>Febbre, stato di torpore, malessere</b> , edema, linfadenopatia, ipotensione, congiuntivite, anafilassi
<i>Neurologia/psichiatria</i>	<b>Cefalea</b> , parestesia
<i>Ematologia</i>	Linfopenia
<i>Fegato/pancreas</i>	<b>Alterazione dei test di funzionalità epatica</b> , epatite, insufficienza epatica

*Apparato muscoloscheletrico* Mialgia, raramente miolisi, artralgia, creatina fosfochinasi elevata

*Urologia* Creatinina elevata, insufficienza renale

I sintomi correlati a questa HSR peggiorano con il prosieguo della terapia e possono essere pericolosi per la vita e in rari casi sono stati ad esito fatale.

La riassunzione di abacavir dopo una HSR ad abacavir provoca un'immediata ricomparsa dei sintomi entro poche ore. Tale ripresentazione dell'HSR è generalmente più grave della forma verificatasi all'inizio e può comprendere sia ipotensione pericolosa per la vita e morte. Reazioni simili si sono verificate raramente dopo la riassunzione di abacavir nei pazienti che avevano manifestato solo uno dei sintomi principali dell'ipersensibilità (vedere sopra) prima di interrompere abacavir; in rarissimi casi, sono state anche riferite reazioni di ipersensibilità in pazienti che avevano ripreso la terapia e che non avevano manifestato in precedenza sintomi di HSR (ossia, pazienti precedentemente considerati essere tolleranti ad abacavir).

#### Reazioni avverse ematologiche con zidovudina

Anemia, neutropenia e leucopenia insorgono più frequentemente a dosi maggiori (1200 - 1500 mg/die) ed in pazienti con malattia da HIV in fase avanzata (specialmente in caso di ridotta riserva midollare antecedente al trattamento) e particolarmente in pazienti con numero di cellule CD4 inferiore a 100/mm<sup>3</sup>. Può rendersi necessaria la riduzione della dose o la sospensione della terapia (vedere paragrafo 4.4). L'anemia può richiedere trasfusioni.

L'incidenza della neutropenia è altresì aumentata nei pazienti che presentano basse conte dei neutrofili, bassi livelli di emoglobina e vitamina B<sub>12</sub> al momento dell'inizio della terapia con zidovudina.

#### *Acidosi lattica*

Con l'uso di zidovudina sono stati riferiti casi di acidosi lattica, talvolta fatali, di solito associati a grave epatomegalia e steatosi epatica (vedere paragrafo 4.4).

#### *Lipoatrofia*

Il trattamento con zidovudina è stato associato alla perdita del grasso sottocutaneo che risulta più evidente nel viso, negli arti e nei glutei. I pazienti in trattamento con abacavir/lamivudina/zidovudina devono essere frequentemente esaminati e interrogati per i segni di lipoatrofia. Qualora si riscontri tale sviluppo, il trattamento con abacavir/lamivudina/zidovudina non deve essere continuato (vedere paragrafo 4.4).

#### *Parametri metabolici*

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

#### *Sindrome da riattivazione immunitaria*

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati anche segnalati disturbi autoimmuni (come il morbo di Graves e l'epatite autoimmune) in un contesto di riattivazione immunitaria; tuttavia il tempo di insorgenza segnalato è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

#### *Osteonecrosi*

Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale



è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse)

#### 4.9 Sovradosaggio

Non esiste esperienza di sovradosaggio con abacavir/lamivudina/zidovudina. Non sono stati identificati sintomi e segni specifici in seguito a sovradosaggio acuto con zidovudina e lamivudina, se si escludono quelli indicati come reazioni avverse. Non sono stati osservati decessi e tutti i pazienti si sono ristabiliti. Negli studi clinici sono state somministrate dosi singole fino a 1200 mg e dosi giornaliere di abacavir fino a 1800 mg. Non è stata riportata alcuna reazione avversa inattesa. Gli effetti di dosi più elevate non sono noti.

Se si verifica sovradosaggio, il paziente deve essere controllato per la comparsa di segni di tossicità (vedere paragrafo 4.8) e deve essere sottoposto a trattamento standard di sostegno, come necessario. Poiché la lamivudina è dializzabile, nel trattamento del sovradosaggio potrebbe essere usata l'emodialisi continua, sebbene tale pratica non sia stata studiata. L'emodialisi e la dialisi peritoneale sembrano avere effetti limitati sull'eliminazione della zidovudina, ma aumentano l'eliminazione del metabolita glucuronide. Non è noto se abacavir può essere eliminato dalla dialisi peritoneale o dalla emodialisi.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antivirali per uso sistemico, antivirali per il trattamento dell'infezione da HIV, associazioni. Codice ATC: J05AR04.

Meccanismo d'azione: abacavir, lamivudina e zidovudina sono tutti NRTI e inibitori potenti e selettivi del virus HIV-1 e HIV-2. Tutti e tre i medicinali sono metabolizzati in sequenza da chinasi intracellulari a 5-trifosfato (TP). La lamivudina-TP, carbovir-TP (la forma trifosfata attiva di abacavir) e la zidovudina-TP sono substrati e inibitori competitivi della trascrittasi inversa dell'HIV (TI).

Tuttavia, la loro principale azione antivirale consiste nell'incorporazione della forma monofosfato nella catena di DNA virale, con successiva interruzione della catena stessa. Abacavir, lamivudina e zidovudina trifosfato mostrano un'affinità significativamente minore per la DNA polimerasi delle cellule ospiti.

Non è stato osservato alcun effetto antagonista *in vitro* con lamivudina e altri antiretrovirali (agenti testati: abacavir, didanosina e nevirapina). Non è stato osservato alcun effetto antagonista *in vitro* con zidovudina e altri antiretrovirali (agenti testati: didanosina e interferone alfa). L'attività antivirale di abacavir nelle colture cellulari non era antagonizzata quando veniva combinato con inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) didanosina, emtricitabina, stavudina o tenofovir, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) nevirapina o l'inibitore della proteasi (PI) amprenavir.

#### Resistenza *in vitro*

La resistenza dell'HIV-1 alla lamivudina riguarda lo sviluppo di una mutazione M184I o, più comunemente, una modifica dell'aminoacido in posizione 184 (mutazione M184V) vicino al sito attivo della trascrittasi inversa virale (TI).

Sono stati selezionati *in vitro* isolati di HIV-1 resistenti ad abacavir: essi sono associati a specifici cambiamenti genotipici nelle regioni del codone della trascrittasi inversa (TI) (codoni M184V, K65R, L74V, e Y115F). La resistenza virale all'abacavir si sviluppa in modo relativamente lento *in vitro*, poiché richiede mutazioni multiple per un aumento clinicamente rilevante nella EC<sub>50</sub> sul virus selvaggio.

#### Resistenza *in vivo* (pazienti *naïve* alla terapia)

Varianti della mutazione M184V o M184I, compaiono nei pazienti con infezione da HIV-1 trattati

con una terapia antiretrovirale contenente lamivudina. La maggior parte dei pazienti che andavano incontro a fallimento virologico con un regime contenente abacavir in uno studio clinico pivotal con una combinazione a dose fissa di lamivudina e zidovudina ha mostrato sia nessun cambiamento correlato agli NRTI dalla situazione basale (15%) o la sola selezione di mutazioni M184V o M184I (78%). La frequenza di selezione complessiva per le mutazioni M184V o M184I è risultata alta (85%) e non è stata osservata selezione di mutazioni L74V, K65R e Y115F (vedere Tabella). Sono anche state osservate mutazioni di analoghi della timidina (TAMs) (8%) che venivano selezionate dalla zidovudina (ZDV).

Terapia	Abacavir + combinazione a dose fissa di lamivudina e zidovudina
Numero di soggetti	282
Numero di fallimenti virologici	43
Numero di genotipi in terapia	40 (100 %)
K65R	0
L74V	0
Y115F	0
M184V/I	34 (85 %)
TAMs <sup>1</sup>	3 (8 %)

<sup>1</sup> Numero di soggetti con TAM  $\geq$ 1.

Le mutazioni TAM potrebbero essere selezionate quando analoghi della timidina vengono associati ad abacavir. In una meta-analisi di sei studi clinici, le mutazioni TAM non sono state selezionate da regimi contenenti abacavir senza zidovudina (0/127), ma sono state selezionate da regimi contenenti abacavir e un analogo della timidina, la zidovudina (22/86, 26%). Inoltre, la selezione delle mutazioni L74V e K65R veniva ridotta quando somministrato assieme a ZDV (K65R: senza ZDV: 13/127, 10%; con ZDV: 1/86, 1%; L74V: senza ZDV: 51/127, 40%; con ZDV: 2/86, 2%).

Resistenza in vivo (Pazienti già sottoposti alla terapia): le varianti delle mutazioni M184V o M184I, compaiono nei pazienti con infezione da HIV-1 trattati con una terapia antiretrovirale contenente lamivudina e conferiscono un alto livello di resistenza alla lamivudina. I dati in vitro indicano che l'uso continuato della lamivudina nel regime anti-retrovirale, nonostante lo sviluppo della mutazione M184V, possa conferire una residua attività anti-retrovirale (probabilmente a seguito di una alterata fitness virale). La rilevanza clinica di tali dati non è stata stabilita. In ogni caso i dati clinici disponibili sono molto limitati e precludono qualsiasi conclusione attendibile in materia. Comunque l'avvio di una terapia con NRTI ai quali il virus è sensibile è sempre da preferirsi al mantenimento della terapia con lamivudina. Di conseguenza, il mantenimento della terapia con lamivudina, nonostante l'emergenza della mutazione M184V, deve essere preso in considerazione solo nei casi in cui nessun altro NRTI attivo sia disponibile. Similmente, la presenza di mutazioni TAM fa emergere resistenza alla ZDV.

Negli isolati clinici di pazienti con replicazione virale non controllata che sono stati pre-trattati con altri analoghi nucleosidici e ai quali sono resistenti, è stata dimostrata una riduzione clinicamente significativa della sensibilità ad abacavir. In una meta analisi di 5 studi clinici dove abacavir è stato aggiunto ad una terapia di intensificazione, su 166 soggetti, 123 (74%) hanno sviluppato mutazioni M184V/I, 50 (30%) hanno sviluppato T215Y/F, 45 (27%) hanno sviluppato M41L, 30 (18%) hanno sviluppato K70R e 25 (15%) hanno sviluppato D67N. K65R era assente e L74V e Y115F non erano frequenti ( $\leq$  3%). Il modello di regressione logistica del valore predittivo del genotipo (aggiustato per la concentrazione plasmatica al basale dell'HIV-1 RNA [vRNA], conta delle cellule CD4+, numero e durata delle precedenti terapie antiretrovirali) ha mostrato che la presenza di 3 o più mutazioni associate alla resistenza agli NRTI, era associata ad una ridotta risposta alla 4<sup>o</sup> settimana ( $p=0,015$ ) o a 4 o più mutazioni alla 24<sup>o</sup> settimana di media ( $p \leq 0,012$ ). Inoltre, l'inserzione dell'aminoacido nella posizione 69 o la mutazione Q151M, generalmente trovata in combinazione con A62V, V751, F77L e F116Y, provoca un alto livello di resistenza ad abacavir.

Mutazioni nella Trascrittasi Inversa al basale	Settimana 4 (n = 166)		
	n	Cambiamento della mediana vRNA (log <sub>10</sub> c/mL)	Percentuale con <400 copie/mL vRNA
Nessuna	15	-0,96	40%
M184V sola	75	-0,74	64%
Qualsiasi altra mutazione NRTI	82	-0,72	65%
Altre due mutazioni NRTI associate	22	-0,82	32%
Altre tre mutazioni NRTI associate	19	-0,30	5%
4 o più mutazioni NRTI- associate	28	-0,07	11%

#### Resistenza fenotipica e resistenza crociata

La resistenza fenotipica ad abacavir richiede la mutazione M184V con almeno un'altra mutazione selezionata da abacavir o la mutazione M184V con mutazioni multiple TAMs. La resistenza fenotipica crociata ad altri NRTI con la sola mutazione M184V o M184I è limitata. Zidovudina, didanosina, stavudina e tenofovir mantengono le loro attività antiretrovirali contro tali varianti dell'HIV-1. La presenza di M184V con K65R fa emergere resistenza crociata tra abacavir, tenofovir, didanosina e lamivudina e la presenza di M184V con L74V fa emergere resistenza crociata tra abacavir, didanosina e lamivudina. La presenza della mutazione M184V con Y115F fa emergere resistenza crociata tra abacavir e lamivudina. L'uso appropriato di abacavir può essere facilitato usando gli attuali algoritmi di resistenza raccomandati.

E' improbabile la resistenza crociata fra abacavir, lamivudina o zidovudina e antiretrovirali appartenenti ad altre classi ad esempio i PI o gli NNRTI.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Uno studio clinico in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo ha confrontato l'associazione di abacavir, lamivudina e zidovudina con l'associazione di indinavir, lamivudina e zidovudina, in pazienti mai sottoposti a trattamento (*naïve*). A causa dell'alta proporzione di sospensioni premature (42% di pazienti hanno interrotto il trattamento randomizzato entro la 48<sup>a</sup> settimana) non può essere tratta nessuna conclusione definitiva riguardo all'equivalenza dei due regimi di trattamento alla 48<sup>a</sup> settimana. Benchè sia stato osservato un effetto antivirale simile tra i regimi contenenti abacavir ed indinavir, in termini di proporzione di pazienti con carica virale non rilevabile ( $\leq 400$  copie/ml; analisi intention to treat (ITT), 47% versus 49%; come treated analysis (AT), 86% versus 94% per le associazioni abacavir e indinavir rispettivamente), i risultati favorivano la combinazione con indinavir in particolare nel gruppo di pazienti con alta carica virale ( $>100.000$  copie/ml all'inizio del trattamento; ITT, 46% versus 55%; AT, 84% versus 93% per abacavir e indinavir rispettivamente).

ACTG5095 è stato uno studio randomizzato (1:1:1) in doppio cieco, controllato con placebo condotto su 1147 pazienti con infezione da HIV mai trattati con terapia antiretrovirale che confrontava tre regimi: zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) verso ZDV/3TC/EFV, verso ZDV/3TC/ABC. Dopo un follow-up mediano di 32 settimane, la triplice terapia con tre nucleosidi ZDV/3TC/ABC ha mostrato di essere inferiore dal punto di vista virologico rispetto agli altri due gruppi a prescindere dalla carica virale all'inizio del trattamento (inferiore o superiore a 100.000 copie/ml) con il 26 % dei soggetti nel gruppo ZDV/3TC/ABC, il 16% nel gruppo ZDV/3TC/EFV e il 13% nel gruppo trattato con 4 farmaci identificati come aventi un fallimento virologico (HIV RNA  $>200$  copie/ml). Alla 48<sup>a</sup> settimana la percentuale di soggetti con HIV RNA

< 50 copie/ml risultava pari al 63 %, 80 % e 86% rispettivamente per i gruppi ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV e ZDV/3TC/ABC/EFV. Lo study Data Safety Monitoring Board ha interrotto il braccio ZDV/3TC/ABC in quel momento a causa di un maggior numero di pazienti con fallimento virologico. I gruppi rimanenti hanno continuato in cieco. Dopo un follow-up mediano di 144 settimane, il 25 % dei soggetti nel gruppo ZDV/3TC/ABC/EFV, il 26% dei soggetti nel gruppo ZDV/3TC/EFV venivano identificati come aventi un fallimento virologico. Non vi è stata alcuna differenza significativa nel tempo di comparsa del primo fallimento virologico (p=0.73, log-rank test) tra i due gruppi di trattamento. In questo studio l'aggiunta di abacavir al gruppo ZDV/3TC/EFV non ha migliorato l'efficacia in maniera significativa.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Fallimento virologico (HIV RNA >200 copie/ml)	32 settimane	26%	16%	13%
	144 settimane	-	26%	25%
Successo virologico (48 settimane HIV RNA < 50 copie/ml)		63%	80%	86%

In pazienti *naive* per antiretrovirali, trattati con un'associazione di abacavir, lamivudina, zidovudina e efavirenz, in un piccolo studio pilota in aperto ancora in corso, la percentuale di pazienti con una carica virale non rilevabile (<400 copie/ml) era approssimativamente del 90% con un 80% che avevano < 50 copie/ml, dopo 24 settimane di trattamento.

Attualmente non ci sono dati sull'uso di abacavir, lamivudina e zidovudina in pazienti pesantemente pre trattati, in pazienti che falliscono altre terapie o pazienti con malattia in stadio avanzato (cellule CD4 < 50 cellule/mm<sup>3</sup>).

In pazienti pesantemente pre trattati il grado di beneficio di questa combinazione di nucleosidi dipenderà dalla natura e dalla durata della precedente terapia che potrebbe aver selezionato alcune varianti dell'HIV-1 con una resistenza crociata all'abacavir, alla lamivudina e alla zidovudina.

Al momento ci sono dati insufficienti sull'efficacia e la tollerabilità di abacavir, lamivudina e zidovudina somministrati in associazione con NNRTI o PI.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Abacavir, lamivudina e zidovudina sono rapidamente e ben assorbiti dal tratto gastrointestinale dopo somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta di abacavir, lamivudina e zidovudina negli adulti è di circa 83%, 80 - 85%, e 60 - 70% rispettivamente.

In uno studio di farmacocinetica in pazienti con infezione da HIV-1 i parametri farmacocinetici allo stadio stazionario di abacavir, lamivudina e zidovudina erano simili sia quando abacavir/lamivudina/zidovudina venivano somministrate da sole, sia quando veniva somministrata l'associazione fissa di abacavir/lamivudina/zidovudina ed erano anche simili ai valori ottenuti in uno studio di bioequivalenza di abacavir/lamivudina/zidovudina in volontari sani.

Uno studio di bioequivalenza confrontava abacavir/lamivudina/zidovudina r con abacavir 300 mg, lamivudina 150 mg e zidovudina 300 mg assunte insieme. E' stato anche studiato l'effetto del cibo sulla velocità ed il grado di assorbimento. L'associazione fissa di abacavir/lamivudina/zidovudina ha mostrato essere bioequivalente ad abacavir 300 mg, alla lamivudina 150 mg e alla zidovudina 300 mg assunte come compresse separate per AUC<sub>0-∞</sub> e C<sub>max</sub>. Il cibo diminuiva il grado di assorbimento di abacavir/lamivudina/zidovudina (leggera diminuzione della C<sub>max</sub> (media 18-32%) e incremento t<sub>max</sub> (approssimativamente di 1 ora), ma non influenzava l'assorbimento (AUC<sub>0-∞</sub>). Questi cambiamenti non sono considerati clinicamente significativi e nessuna limitazione nel cibo viene raccomandata durante l'assunzione di abacavir/lamivudina/zidovudina.

Nei pazienti, alla dose terapeutica (una compressa dell'associazione abacavir/lamivudina/zidovudina due volte al giorno), le medie (CV) allo steady state delle  $C_{max}$  di abacavir, lamivudina e zidovudina nel plasma erano 3,49  $\mu\text{g/ml}$  (45 %), 1,33  $\mu\text{g/ml}$  (33 %) e 1,56  $\mu\text{g/ml}$  (83 %), rispettivamente. I corrispondenti valori di  $C_{min}$  non hanno potuto essere stabiliti per abacavir ed erano 0,14  $\mu\text{g/ml}$  (70 %) per la lamivudina e 0,01  $\mu\text{g/ml}$  (64 %) per la zidovudina. Le AUC medie (CV) per abacavir, lamivudina e zidovudina nell'ambito di un intervallo di somministrazione di 12 ore erano 6,39  $\mu\text{g}\cdot\text{ora/ml}$  (31 %), 5,73  $\mu\text{g}\cdot\text{ora/ml}$  (31 %) e 1,50  $\mu\text{g}\cdot\text{ora/ml}$  (47 %), rispettivamente.

E' stato osservato un modesto incremento della  $C_{max}$  (28%) della zidovudina quando somministrata assieme alla lamivudina, tuttavia l'esposizione complessiva (AUC) non è stata significativamente alterata. La zidovudina non ha effetto sulla farmacocinetica della lamivudina. Si è osservato un effetto di abacavir sulla zidovudina (riduzione del 20% della  $C_{max}$ ) e sulla lamivudina (riduzione del 35% della  $C_{max}$ ).

### Distribuzione

Il volume medio apparente di distribuzione di abacavir, della lamivudina e della zidovudina, misurato negli studi per via endovenosa, è di 0,8, 1,3, e 1,6 litri/kg rispettivamente. La lamivudina mostra una cinetica lineare nell'intervallo di dosi terapeutiche ed un limitato legame alla frazione proteica plasmatica più importante, l'albumina (<36% dell'albumina sierica *in vitro*). Il legame della zidovudina con le proteine plasmatiche è del 34-38%. Gli studi sul legame proteico *in vitro* indicano che abacavir ha un legame di grado basso-moderato (circa 49%) alle proteine plasmatiche a concentrazioni terapeutiche. Ciò indica una bassa probabilità di interazioni con altri medicinali da spiazzamento del sito di legame delle proteine plasmatiche.

Non sono prevedibili con abacavir/lamivudina/zidovudina interazioni con spiazzamento dei siti di legame.

I dati mostrano che abacavir, lamivudina e zidovudina penetrano nel sistema nervoso centrale (SNC) e raggiungono il liquido cerebrospinale. I rapporti medi tra la concentrazione della lamivudina e della zidovudina nel liquor e nel siero, dopo 2-4 ore dalla somministrazione orale, sono stati di circa 0,12 e 0,5 rispettivamente. Non è nota la reale entità del passaggio nel SNC della lamivudina ed il suo rapporto con una eventuale efficacia clinica.

Studi con abacavir dimostrano la buona penetrazione nel liquido cefalorachidiano, con un rapporto delle AUC liquor/plasma compreso fra 30 e 44%. Quando abacavir è somministrato alla dose di 600 mg due volte al giorno, i valori osservati delle concentrazioni di picco sono 9 volte superiori della  $IC_{50}$  di abacavir che è di 0,08  $\mu\text{g/ml}$  o 0,26  $\mu\text{M}$ .

### Biotrasformazione

Il metabolismo della lamivudina rappresenta una via di eliminazione minore. La lamivudina viene escreta, immodificata, principalmente per via renale. A causa del limitato metabolismo epatico (5-10%) e del basso legame nel plasma, è ridotta la probabilità di interazioni metaboliche di altri farmaci con la lamivudina.

Il 5'-glucuronide della zidovudina è il maggiore metabolita sia nel plasma sia nelle urine e rappresenta circa il 50-80% della dose somministrata eliminata attraverso l'escrezione renale. La 3'-amino-3'-deossitimidina (AMT) è stata identificata come metabolita della zidovudina a seguito della somministrazione per via endovenosa.

Abacavir è principalmente metabolizzato dal fegato con approssimativamente il 2% della dose somministrata escreta dal rene, come composto immodificato. Le vie metaboliche principali nell'uomo sono rappresentate dall'alcool deidrogenasi e dalla glucuronidazione con produzione di acido 5'-carbossilico e del 5'-glucuronide, che ammontano a circa il 66% della dose nelle urine.

### Eliminazione

L'emivita di eliminazione osservata per la lamivudina è di 5-7 ore. La clearance sistemica media è circa 0,32 litri/ora/kg, e prevalentemente (>70%) renale attraverso il sistema di trasporto dei cationi organici. Gli studi nei pazienti con compromissione renale mostrano che l'eliminazione della lamivudina è influenzata dalla disfunzione renale. Nei pazienti con clearance della creatinina <50 ml/min è necessaria una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

Da studi con la zidovudina per via endovenosa, l'emivita plasmatica terminale media era di 1,1 ora e la clearance sistemica media di 1,6 litri/ora/kg. La clearance renale della zidovudina è valutata intorno a 0,34 litri/ora/kg, e ciò indica una filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva da parte dei reni. Le concentrazioni di zidovudina sono aumentate nei pazienti con compromissione renale in fase avanzata.

L'emivita media di abacavir è di circa 1,5 ore. Dopo dosi orali multiple di abacavir 300 mg due volte al giorno non vi è significativo accumulo di abacavir. L'eliminazione di abacavir avviene tramite metabolismo epatico con successiva escrezione dei metaboliti principalmente nelle urine. I metaboliti e l'abacavir immodificato ammontano nelle urine a circa l'83% della dose di abacavir somministrata, la restante porzione è eliminata nelle feci.

### Popolazioni speciali di pazienti

#### *Compromissione epatica*

I dati di farmacocinetica sono stati ottenuti da abacavir, lamivudina e zidovudina separatamente. Dati limitati in pazienti con cirrosi epatica suggeriscono che può verificarsi accumulo di zidovudina in pazienti con compromissione epatica a causa della diminuzione della glucuronidazione. Dati ottenuti in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave mostrano che la farmacocinetica della lamivudina non è significativamente influenzata dalla disfunzione epatica.

Abacavir è principalmente metabolizzato dal fegato. La farmacocinetica di abacavir è stata studiata nei pazienti con lieve insufficienza epatica (Child-Pugh score 5-6) che ricevevano una singola dose di

600 mg, la mediana (intervallo) dei valori di AUC è stata di 24,1 (da 10,4 a 54,8) µg.ora/ml. I risultati mostravano che vi era un aumento medio (90% CI) di 1,89 volte [1,32; 2,70] nella AUC di abacavir, e di 1,58 volte [1,22; 2,04] nell'emivita di eliminazione. Non è possibile alcuna raccomandazione definitiva sulla riduzione della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve a causa della considerevole variabilità della esposizione ad abacavir in questa popolazione di pazienti. Sulla base dei dati ottenuti da abacavir, lamivudina e zidovudina non è raccomandato nei pazienti con insufficienza epatica moderata o grave.

#### *Compromissione renale*

L'emivita di eliminazione della lamivudina osservata va dalle 5 alle 7 ore. La media della clearance sistemica della lamivudina è di circa 0,34 l/ora/kg con una predominante clearance renale (> 70%) attraverso il sistema di trasporto dei cationi organici. Studi in pazienti con compromissione renale mostrano che l'eliminazione della lamivudina è diminuita dalla disfunzione renale.

Da studi con zidovudina per via endovenosa, la media dell'emivita finale plasmatica è stata 1,1 ore e la media della clearance sistemica era di 1,6 l/ora/kg. La clearance della zidovudina è stimata essere 0,34 l/ora/kg, indicando una filtrazione glomerulare e una secrezione tubulare attiva dei reni. Le concentrazioni di zidovudina sono incrementate in pazienti con insufficienza renale avanzata.

Abacavir è metabolizzato principalmente dal fegato con approssimativamente il 2% di abacavir escreto nelle urine immodificato. La farmacocinetica di abacavir in pazienti con malattia renale all'ultimo stadio è simile a quella dei pazienti con normale funzionalità renale. Pertanto nessuna riduzione della dose è richiesta in pazienti con compromissione renale.

Poiché possono essere necessari aggiustamenti della dose della lamivudina e della zidovudina si raccomanda di utilizzare preparazioni separate di abacavir, lamivudina e zidovudina nei pazienti con ridotta funzionalità renale (clearance creatinina ≤50 ml/min). Abacavir/lamivudina/zidovudina deve essere evitato in pazienti con malattia renale all'ultimo stadio (vedere paragrafo 4.3).

#### *Anziani*

Non sono disponibili dati di farmacocinetica in pazienti di età superiore a 65 anni.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non ci sono dati disponibili sul trattamento con l'associazione di abacavir, lamivudina e zidovudina negli animali. Gli effetti tossicologici clinicamente rilevanti di questi tre medicinali sono anemia, neutropenia e leucopenia.

#### Mutagenesi e cancerogenesi

Né l'abacavir, né la lamivudina né la zidovudina sono mutageni nei test sui batteri ma, analogamente ad altri analoghi dei nucleosidi, inibiscono la replicazione del DNA cellulare nei test *in vitro* sui mammiferi, come il test sul linfoma del topo.

La lamivudina non ha mostrato alcuna attività genotossica in studi *in vivo* a dosi che producono concentrazioni plasmatiche circa 40-50 volte più alte dei livelli plasmatici previsti in ambito clinico. La zidovudina ha mostrato effetti clastogenici nel test del micronucleo sul topo e nei ratti dopo dosi ripetute per via orale. Si è osservato un più alto numero di rotture cromosomiche nei linfociti del sangue periferico di pazienti con AIDS che ricevevano il trattamento con zidovudina.

Uno studio pilota ha dimostrato che la zidovudina viene incorporata all'interno del DNA nucleare dei leucociti di soggetti adulti incluse le donne in gravidanza che assumono zidovudina come trattamento dell'infezione da HIV-1 o come prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'infezione virale. La zidovudina viene anche incorporata nel DNA dei leucociti provenienti dal cordone ombelicale dei bambini nati da madri trattate con zidovudina. Uno studio di genotossicità transplacentare condotto nelle scimmie ha confrontato la zidovudina da sola con l'associazione di zidovudina e lamivudina a livelli di esposizioni equivalenti a quelli raggiunti nell'uomo. Lo studio ha dimostrato che i feti esposti *in utero* alla associazione andavano incontro a un livello maggiore di incorporazione di analoghi nucleosidici del DNA all'interno di vari organi fetali e avevano evidenziato un maggior accorciamento dei telomeri rispetto a quanto osservato nei feti di scimmia esposti alla sola zidovudina. Il significato clinico di questi dati non è noto.

Abacavir possiede una debole potenzialità di causare danno cromosomico *in vitro* ed *in vivo* ad alte concentrazioni, e pertanto ogni rischio potenziale deve essere valutato rispetto ai benefici attesi dal trattamento.

Il potenziale cancerogeno dell'associazione di abacavir, lamivudina e zidovudina non è stato valutato. Negli studi a lungo termine di cancerogenesi per somministrazione orale nel ratto e nel topo, la lamivudina non ha mostrato potenziale cancerogeno. In studi di cancerogenesi nei topi e nei ratti con somministrazione orale di zidovudina sono stati osservati tumori dell'epitelio vaginale a comparsa tardiva. Uno studio successivo di cancerogenesi intravaginale ha confermato l'ipotesi che i tumori vaginali erano il risultato di una esposizione locale a lungo termine dell'epitelio vaginale dei roditori a elevate concentrazioni di zidovudina non metabolizzata nelle urine.

Non vi erano altri tumori in relazione alla somministrazione della zidovudina in entrambi i sessi delle due specie animali.

Inoltre sono stati condotti sui topi due studi di cancerogenesi transplacentare. In uno studio condotto dal National Cancer Institute degli Stati Uniti, è stata somministrata zidovudina alle dosi massime tollerate a femmine di topo gravide dal 12° al 18° giorno di gestazione. Un anno dopo la nascita c'è stato un aumento dell'incidenza di tumori del polmone, del fegato e dell'apparato riproduttivo femminile della prole esposta al livello di dose più elevato (420 mg/kg di peso corporeo a termine).

In un secondo studio, ai topi è stata somministrata zidovudina per 24 mesi a dosi fino a 40 mg/kg con l'inizio dell'esposizione nel periodo prenatale al 10° giorno della gestazione. Le osservazioni collegate al trattamento erano limitate a tumori dell'epitelio vaginale a comparsa tardiva, riscontrati con incidenza e un tempo di insorgenza simile a quelli dello studio standard di cancerogenesi orale. Il secondo studio pertanto, non ha fornito prove che la zidovudina possa essere un agente cancerogeno transplacentare.

Si è concluso che poichè l'incremento nell'incidenza di tumori osservato nel primo studio di cancerogenesi transplacentare rappresenta un rischio ipotetico, questo dovrebbe essere bilanciato da un dimostrato beneficio terapeutico.

Gli studi di cancerogenesi mediante somministrazione orale di abacavir nel topo e nel ratto, hanno mostrato un aumento nell'incidenza di tumori maligni e benigni. I tumori maligni si riscontravano nella ghiandola del prepuzio dei maschi e nella ghiandola del clitoride delle femmine di entrambe le specie e nei ratti nella ghiandola tiroide dei maschi, nel fegato, nella vescica urinaria, nei linfonodi e nel tessuto sottocutaneo delle femmine.

La maggior parte di questi tumori si verificava alle più alte dosi di abacavir di 330 mg/kg/die nel topo e di 600 mg/kg/die nel ratto. L'eccezione era il tumore alla ghiandola del prepuzio che si verificava a dosi di 110 mg/kg nel topo. L'esposizione sistemica senza effetti nel topo e nel ratto era equivalente a 3-7 volte l'esposizione sistemica nell'uomo durante la terapia.

Benchè la rilevanza clinica di queste osservazioni sia sconosciuta, questi dati suggeriscono che il rischio di cancerogenesi nell'uomo venga superato dal potenziale beneficio clinico.

#### Tossicità a dosi ripetute

Negli studi di tossicologia abacavir ha mostrato di aumentare il peso del fegato nei ratti e nelle scimmie. La rilevanza clinica di questa osservazione è sconosciuta. Dagli studi clinici, non si evidenzia che abacavir sia epatotossico. Inoltre non è stata osservata nell'uomo una autoinduzione del metabolismo di abacavir o induzione di altri medicinali metabolizzati a livello epatico.

A seguito della somministrazione di abacavir per due anni, è stata osservata lieve degenerazione del miocardio nel cuore del topo e del ratto. Le esposizioni sistemiche erano pari a dosi da 7 a 24 volte l'esposizione sistemica attesa nell'uomo. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è stata determinata.

#### Tossicologia della riproduzione

La lamivudina non si è dimostrata teratogena negli studi animali ma ha dimostrato di causare un incremento delle morti embrionali precoci nel coniglio ad esposizioni sistemiche relativamente basse comparabili a quelle ottenute nell'uomo. Un simile effetto non è stato visto nel ratto anche ad esposizioni sistemiche molto alte.

La zidovudina ha effetto simile in entrambe le specie ma solo ad esposizioni sistemiche molto alte. Alle dosi tossiche per la madre, la zidovudina somministrata ai ratti durante l'organogenesi ha comportato un incremento nell'incidenza delle malformazioni, ma non è stata osservata alcuna evidenza di anomalie fetali a dosaggi bassi.

Abacavir ha dimostrato tossicità nello sviluppo embrionale e fetale nel ratto ma non nel coniglio. Queste osservazioni includevano diminuzione del peso corporeo del feto, edema fetale e incremento delle anomalie/malformazioni dello scheletro, morti precoci intra-uterine e nati morti. A causa di questa tossicità embrio-fetale, non può essere tratta alcuna conclusione riguardo il potenziale teratogeno di abacavir.

Uno studio di fertilità nel ratto ha mostrato che abacavir non aveva effetti sulla fertilità maschile e femminile. Similmente nè la lamivudina nè la zidovudina hanno effetti sulla fertilità. La zidovudina non ha mostrato di interferire sul numero, sulla morfologia e sulla motilità degli spermatozoi nell'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina (PH 102),



Silice, colloidale anidra  
Sodio amido glicolato (tipo A),  
Magnesio stearato.

Rivestimento:

Opadry Green 03B510004 contenente  
Ipromellosa 6cP,  
Titanio biossido (E171),  
Macrogol 400,  
Lacca di alluminio di color indaco-carminio (E132),  
Ossido di ferro giallo (E172),  
Ossido di ferro rosso (E172).

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente

## 6.3 Periodo di validità

Blister 2 anni  
Flaconi. 2 anni. La validità dopo l'apertura è di 60 giorni.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister: conservare a temperatura non superiore ai 30° C.  
Flaconi: questo medicinale non richiede speciali condizioni per la conservazione.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/ACLAR / foglio di alluminio.  
Confezioni da 30, 50x1 (unità dose), 60, 60x1 (unità dose), 90 and 120 compresse rivestite con film.

Flaconi in polipropilene ad alta densità (HDPE) con tappo in polipropilene bianco opaco e sigillo di alluminio con linea di induzione.

Confezioni da 60 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A. – Via Vittor Pisani, 20 – 20124 Milano.

## 8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042645010 - "300MG/150MG/300MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/AL

042645022 - "300MG/150MG/300MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50X1 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/AL

042645034 - "300MG/150MG/300MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/AL

042645046 - "300MG/150MG/300MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60X1 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/AL

042645059 - "300MG/150MG/300MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/AL

042645061 - "300MG/150MG/300MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 120 COMPRESSE

IN BLISTER PVC/ACLAR/AL

042645073 - "300MG/150MG/300MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

042645085 - "300MG/150MG/300MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50X1 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

042645097 - "300MG/150MG/300MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

042645109 - "300MG/150MG/300MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60X1 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

042645111 - "300MG/150MG/300MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

042645123 - "300MG/150MG/300MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 120 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

042645135 - "300MG/150MG/300MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Dicembre 2014

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco