

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Abacavir Mylan 300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di abacavir.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Compressa rivestita con film gialla, biconvessa, a forma di capsula (circa 18,5 x 7,3 mm), con impresso 'H' su un lato con una linea di frattura e sull'altro lato 'A' e '26' separati da una linea di frattura.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Abacavir Mylan è indicato nella terapia di associazione antiretrovirale per il trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV) negli adulti, negli adolescenti e nei bambini (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La dimostrazione del beneficio di abacavir è principalmente basata sui risultati degli studi effettuati con un regime posologico di due volte al giorno, in pazienti adulti mai sottoposti a trattamento (*naïve*) in terapia di associazione (vedere paragrafo 5.1).

Prima di iniziare il trattamento con abacavir, deve essere eseguito uno screening per determinare 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 utilizzato nei pazienti in cui sia nota la presenza dell'allele HLA-B*5701.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Abacavir Mylan deve essere prescritto da medici esperti nel trattamento dell'infezione da HIV.

Adulti, adolescenti e bambini (che pesano almeno 25 kg):

La dose raccomandata di abacavir è di 600 mg al giorno. Questa può essere somministrata sia come 300 mg (una compressa) due volte al giorno che come 600 mg (due compresse) una volta al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Bambini (che pesano meno di 25 kg):

Si raccomanda un dosaggio di abacavir in compresse basato sul peso corporeo.

Bambini che pesano da ≥ 20 kg a < 25 kg:

La dose raccomandata è 450 mg al giorno. Questa può essere somministrata sia come 150 mg (mezza compressa) assunta al mattino e 300 mg (una compressa intera) assunta alla sera, sia come 450 mg (una compressa e mezza) assunti una volta al giorno.

Bambini che pesano da 14 kg a < 20 kg:

La dose raccomandata è 300 mg al giorno. Questa può essere somministrata sia come 150 mg (mezza compressa) due volte al giorno, sia come 300 mg (una compressa intera) una volta al giorno.

Bambini di età inferiore a tre mesi:

L'esperienza clinica nei bambini di età inferiore a tre mesi è limitata ed insufficiente per proporre specifiche raccomandazioni di dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

Abacavir è disponibile anche in soluzione orale 20 mg/ml per l'uso nei bambini di età superiore a tre mesi e con un peso corporeo inferiore ai 14 kg e nei pazienti per i quali non sono adatte le compresse.

I pazienti che intendono passare dal regime di dosaggio di due volte al giorno al regime di dosaggio di una volta al giorno, devono prendere la dose raccomandata una volta al giorno (come descritto sopra) circa 12 ore dopo l'ultima dose due volte al giorno, e poi continuare a prendere la dose raccomandata una volta al giorno (come descritto sopra) circa ogni 24 ore. Se si intende ritornare al regime di due somministrazioni giornaliere, i pazienti devono prendere la dose raccomandata due volte al giorno circa 24 ore dopo l'ultima dose una volta al giorno.

Popolazioni speciali

Danno renale

Non è necessario alcun aggiustamento posologico di abacavir in pazienti con disfunzione renale. Tuttavia, abacavir non è raccomandato nei pazienti con malattia renale all'ultimo stadio (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Abacavir è principalmente metabolizzato dal fegato. Non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla dose definitiva nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh score 5-6). Nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave non ci sono dati clinici disponibili, pertanto, l'uso di abacavir non è raccomandato a meno che non sia ritenuto necessario. Se abacavir viene impiegato nei pazienti con compromissione epatica lieve, allora è richiesto uno stretto controllo, incluso, se fattibile, il monitoraggio dei livelli plasmatici di abacavir (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Anziani

Attualmente non sono disponibili dati di farmacocinetica nei pazienti di età superiore ai 65 anni.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Abacavir Mylan può essere assunto con o senza cibo.

Al fine di garantire la somministrazione dell'intera dose, la compressa deve idealmente essere deglutita senza essere frantumata.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ad abacavir o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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 eruzione cutanea 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, le 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 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 (ad esempio abacavir/lamivudina, abacavir/ dolutegravir/ lamivudina).
- se si sospetta una HSR, **abacavir deve essere interrotto immediatamente** anche in assenza di allele HLA-B*5701. Un ritardo nella sospensione del trattamento con abacavir dopo l'insorgenza di ipersensibilità può provocare una reazione pericolosa per la vita.
- dopo l'interruzione del trattamento con abacavir per motivi di sospetta HSR, **Abacavir Mylan o qualsiasi altro medicinale contenente abacavir** (ad esempio abacavir/lamivudina, abacavir/lamivudina/zidovudina, abacavir/dolutegravir/lamivudina) **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 ad eliminare le compresse rimanenti di abacavir.

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 includono febbre e/o eruzione cutanea. 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 alla HSR peggiorano con il proseguimento 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.

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. Ci sono state segnalazioni di disfunzione mitocondriale in neonati HIV negativi esposti, *in utero* e/o dopo la nascita, ad analoghi nucleosidici; queste riguardavano prevalentemente regimi terapeutici contenenti zidovudina. Le principali reazioni avverse riportate sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia) e disturbi del metabolismo (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi eventi sono stati spesso transitori. Raramente sono stati riportati disordini neurologici ad insorgenza tardiva (ipertonia, convulsioni, comportamento anormale). Non è noto attualmente se tali disordini neurologici sono transitori o permanenti. Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per qualsiasi bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleosidici e nucleotidici che presenta manifestazioni cliniche gravi di eziologia non nota, in particolare manifestazioni neurologiche. Questi risultati non modificano le attuali raccomandazioni nazionali di usare una terapia antiretrovirale nelle donne in gravidanza al fine di prevenire la trasmissione verticale dell'HIV.

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.

Pancreatite

È stata riportata pancreatite, ma una relazione causale con il trattamento con abacavir non è certa.

Terapia con tre nucleosidi

Nei pazienti con alta carica virale (>100.000 copie/ml), la scelta di una triplice combinazione con abacavir, lamivudina e zidovudina, necessita di adeguate considerazioni (vedere paragrafo 5.1).

Sono stati osservati casi di un'elevata frequenza di fallimento virologico e di comparsa di resistenza in fase precoce di trattamento quando abacavir veniva associato a tenofovir disoproxil fumarato e lamivudina, somministrati una volta al giorno.

Patologia epatica

La sicurezza e l'efficacia di abacavir non sono state stabilite nei pazienti con significativi disturbi epatici pre-esistenti. Abacavir non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

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 evidenzino un peggioramento della patologia epatica in tali pazienti, si deve prendere in considerazione l'interruzione o la definitiva sospensione del trattamento.

Pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite cronica B o C

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

Patologia renale

Abacavir non deve essere somministrato in pazienti con patologia renale all'ultimo stadio (vedere paragrafo 5.2).

Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave all'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (*antiretroviral combination therapy* - CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche gravi, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis carinii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e, se necessario, deve essere instaurato un trattamento. 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.

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 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 che ricevono abacavir od altre terapie antiretrovirali 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.

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.

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, si devono intraprendere azioni per cercare di minimizzare tutti i fattori di rischio modificabili (ad esempio il fumo, l'ipertensione e l'iperlipidemia).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sulla base dei risultati degli esperimenti *in vitro* e sui principali sistemi metabolici conosciuti di abacavir, la possibilità che il P450 medi interazioni di abacavir con altri medicinali, è bassa. Il P450 non gioca un ruolo principale nel metabolismo di abacavir e abacavir non inibisce il metabolismo mediato da CYP3A4. Abacavir ha anche dimostrato *in vitro* di non inibire gli enzimi CYP3A4, CYP2C9 o CYP2D6, in concentrazioni clinicamente rilevanti. Negli studi clinici non è stata osservata induzione del metabolismo epatico. Pertanto vi sono scarse probabilità di interazioni con i PI antiretrovirali ed altri medicinali metabolizzati dai principali enzimi P450. Gli studi clinici hanno dimostrato che non ci sono interazioni clinicamente significative fra abacavir, zidovudina e lamivudina.

Potenti induttori enzimatici come rifampicina, fenobarbital e fenitoina, possono, attraverso la loro azione su l'UDP-glucuroniltransferasi, far diminuire leggermente la concentrazione plasmatica di abacavir.

Etanolo: il metabolismo di abacavir è alterato dalla presenza contemporanea di etanolo, con conseguente aumento della AUC di abacavir di circa 41%. Questi risultati non sono considerati clinicamente significativi. Abacavir non ha effetto sul metabolismo dell'etanolo.

Metadone: in uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di 600 mg di abacavir due volte al giorno con metadone ha mostrato una riduzione del 35% della C_{max} di abacavir e un ritardo di un'ora nella t_{max} mentre la AUC rimaneva immutata. I cambiamenti della farmacocinetica di abacavir non sono stati considerati clinicamente rilevanti. In questo studio abacavir ha aumentato la clearance

sistemica media del metadone del 22%. Non è pertanto possibile escludere l'induzione di enzimi metabolizzanti il medicinale. I pazienti che vengono trattati con metadone e abacavir devono essere controllati per la comparsa di sintomi di astinenza indicativi di un sotto dosaggio, poichè talvolta può essere richiesto un riaggiustamento della dose del metadone.

Retinoidi: i composti retinoidi sono eliminati attraverso l'alcool deidrogenasi. L'interazione con abacavir è possibile ma non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Come regola generale, quando si decide di impiegare agenti antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV nelle donne in gravidanza e conseguentemente per la riduzione del rischio di trasmissione verticale dell'HIV al neonato, si devono prendere in considerazione sia i dati nell'animale così come l'esperienza clinica nelle donne in gravidanza. Gli studi su animali hanno mostrato tossicità per l'embrione e per il feto in sviluppo, nel ratto ma non nel coniglio (vedere paragrafo 5.3). Abacavir si è dimostrato essere cancerogeno nei modelli animali (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza clinica di questi dati nell'uomo non è nota. È stato dimostrato che nell'uomo si verifica un passaggio transplacentare di abacavir e/o dei suoi metaboliti correlati.

Nelle donne in gravidanza, più di 800 esiti dopo esposizione nel primo trimestre e più di 1000 esiti dopo esposizione nel secondo e terzo trimestre, non indicano alcun effetto di abacavir a livello di malformazione e fetale/neonatale. Sulla base di questi dati è improbabile il rischio di malformazioni nell'uomo.

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

Abacavir e i suoi metaboliti sono escreti nel latte delle femmine di ratto che allattano. Abacavir è anche escreto nel latte materno umano. Non esistono dati disponibili sulla sicurezza di abacavir somministrato a bambini di età inferiore a tre mesi. Si raccomanda che le donne con infezione da HIV non allattino con latte materno i loro bambini in nessun caso al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

Fertilità

Studi su animali hanno dimostrato che abacavir non ha avuto alcun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Per molte delle reazioni avverse riportate, non è chiaro se esse siano correlate a abacavir, all'ampia gamma di medicinali usati nel trattamento dell'infezione da HIV o come conseguenza della malattia stessa.

Molte delle reazioni avverse riportate nella tabella di seguito 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 la presenza di tale ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4). Molto raramente sono stati riportati casi di eritema multiforme, sindrome di Stevens - Johnson o necrolisi epidermica tossica senza poter escludere un'ipersensibilità ad abacavir. In tali casi i medicinali contenenti abacavir devono essere definitivamente sospesi.

Molte delle reazioni avverse non sono state considerate una limitazione al trattamento. Le seguenti convenzioni sono state usate per la loro classificazione: molto comune ($> 1/10$), comune ($> 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($> 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($> 1/10.000$ a $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: anoressia

Molto raro: acidosi lattica

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, vomito, diarrea

Raro: pancreatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea (senza sintomi sistemici)

Molto raro: eritema multiforme, sindrome di Stevens - Johnson e necrolisi epidermica tossica

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: febbre, stato di torpore, affaticamento

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni di 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 eruzione cutanea (generalmente maculopapulare o orticarioide) come parte della sindrome, tuttavia si sono manifestate reazioni senza eruzione cutanea o febbre. Altri sintomi principali includono sintomi gastrointestinali, respiratori o sistemici come stato di torpore e malessere.

Cute

Eruzione cutanea (generalmente maculopapulare o orticarioide)

| | |
|------------------------------------|---|
| <i>Tratto gastrointestinale</i> | Nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, ulcerazioni della bocca |
| <i>Tratto respiratorio</i> | Dispnea, tosse, mal di gola, sindrome da distress respiratorio nell'adulto, insufficienza respiratoria |
| <i>Varie</i> | Febbre, letargia, malessere, edema, linfadenopatia, ipotensione, congiuntivite, anafilassi |
| <i>Neurologia/psichiatria</i> | Cefalea, parestesia |
| <i>Ematologia</i> | Linfopenia |
| <i>Fegato/pancreas</i> | Alterazione dei test di funzionalità epatica, epatite, insufficienza epatica |
| <i>Apparato muscoloscheletrico</i> | Mialgia, raramente miolisi, artralgia, creatina fosfochinasi elevata |
| <i>Urologia</i> | Creatinina elevata, insufficienza renale |

I sintomi correlati a questa HSR peggiorano con il proseguimento 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 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).

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 all'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); 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

Sono stati riportati casi di osteonecrosi, soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o

esposti per lungo tempo alla CART. La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Variazioni nei parametri biochimici di laboratorio

Negli studi clinici controllati erano infrequenti le anomalie di laboratorio correlate al trattamento con abacavir e la loro incidenza non era diversa nei pazienti trattati con abacavir ed in quelli appartenenti ai gruppi di controllo.

Popolazione pediatrica

1206 pazienti pediatrici con infezione da HIV, di età compresa tra 3 mesi e 17 anni, sono stati arruolati nello studio clinico ARROW (COL105677), 669 dei quali sono stati trattati con abacavir e lamivudina una o due volte al giorno (vedere paragrafo 5.1). Rispetto agli adulti, nei soggetti pediatrici, sia che ricevessero il dosaggio di una volta al giorno che di due volte al giorno, non è stato identificato nessun problema di sicurezza aggiuntivo.

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici sono state somministrate a pazienti dosi singole fino a 1200 mg e dosi giornaliere di abacavir fino a 1800 mg. Non è stata riportata alcuna reazione avversa aggiuntiva rispetto a quelle riportate per le dosi normali. 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, se necessario, deve essere sottoposto a trattamento standard di sostegno. Non è noto se abacavir possa essere eliminato dalla dialisi peritoneale o tramite emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico, nucleosidi e inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, codice ATC: J05AF06

Meccanismo d'azione

Abacavir è un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (NRTI). È un potente inibitore selettivo del virus HIV-1 e HIV-2. Abacavir è metabolizzato a livello intracellulare nella forma attiva carbovir 5'-trifosfato (TP). Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che il suo meccanismo di azione in relazione all'HIV consiste nella inibizione dell'enzima trascrittasi inversa dell'HIV, che conduce alla terminazione dell'allungamento della catena ed alla interruzione del ciclo di replicazione virale. L'attività antivirale di abacavir nelle colture cellulari non era antagonizzata quando veniva combinato con inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir o zidovudina, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) nevirapina o l'inibitore della proteasi (PI) amprenavir.

Resistenza

Resistenza in vitro

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 ad abacavir si sviluppa in modo relativamente lento *in vitro*, poiché richiede mutazioni multiple per un aumento clinicamente rilevante nella EC50 sul virus selvaggio.

Resistenza in vivo (pazienti naïve alla terapia)

Isolati dalla maggior parte dei pazienti che vanno incontro a fallimento virologico con un regime contenente abacavir negli studi clinici pivotal hanno mostrato sia nessun cambiamento relativo agli NRTI dal valore basale (45%) o la sola selezione di mutazioni M184V o M184I (45%). La frequenza di selezione complessiva per M184V o M184I è risultata elevata (54%) e meno comune è risultata la selezione di mutazioni L74V (5%), K65R (1%) e Y115F (1%). Si è scoperto che l'inclusione della zidovudina nel regime terapeutico riduce la frequenza di selezione di L74V e K65R in presenza di abacavir (con zidovudina: 0/40, senza zidovudina: 15/192, 8%).

| Terapia | Abacavir + associazione di lamivudina | Abacavir + lamivudina + NNRTI | Abacavir + lamivudina + PI (o PI/ritonavir) | Totale |
|----------------------|---------------------------------------|-------------------------------|---|------------|
| Numero di soggetti | 282 | 1094 | 909 | 2285 |
| Numero di fallimenti | 43 | 90 | 158 | 291 |
| Numero di genotipi | 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%) |
| TAMs ³ | 3 (8%) | 2 (4%) | 4 (3%) | 9 (4%) |

¹ Associazione a dose fissa di lamivudina e zidovudina

² Include tre fallimenti non virologici e quattro fallimenti virologici non confermati

³ Numero di soggetti con *Thymidine Analogue Mutations* (TAMs) ≥ 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 terapeutici contenenti abacavir senza zidovudina (0/127), ma da regimi contenenti abacavir e un analogo della timidina, la zidovudina (22/86, 26%).

Resistenza in vivo (pazienti già sottoposti alla terapia)

Negli isolati clinici di pazienti con replicazione virale non controllata che sono stati pre-trattati con altri analoghi nucleosidi 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 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[°] settimana ($p=0,015$) o a 4 o più mutazioni alla 24[°] settimana di media ($p\leq 0,012$). Inoltre, l'inserzione dell'amino acido 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 ₁₀ c/ml) | Percentuale con <400 copie/ml vRNA |
| Nessuna | 15 | -0,96 | 40% |
| M184V sola | 75 | -0,74 | 64% |
| Qualsiasi altra mutazione | 82 | -0,72 | 65% |
| Altre due mutazioni NRTI associate | 22 | -0,82 | 32% |
| Altre tre mutazioni NRTI | 19 | -0,30 | 5% |
| Quattro o più mutazioni | 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 e antiretrovirali appartenenti ad altre classi (ad esempio i PI o gli NNRTI).

Efficacia e sicurezza clinica

La dimostrazione del beneficio di abacavir è basata soprattutto sui risultati di studi condotti nei pazienti adulti *naïve* al trattamento al regime posologico di abacavir 300 mg due volte al giorno in combinazione con zidovudina e lamivudina.

Somministrazione due volte al giorno (300 mg)

- *Adulti naïve alla terapia*

Negli adulti trattati con abacavir in associazione con lamivudina e zidovudina, la percentuale di pazienti con carica virale non rilevabile (< 400 copie/ml) era approssimativamente del 70% (analisi *intention to treat* a 48 settimane) con un corrispondente aumento delle cellule CD4.

Uno studio clinico negli adulti, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo ha confrontato l'associazione di abacavir, lamivudina e zidovudina con l'associazione di indinavir, lamivudina e zidovudina. A causa dell'alta proporzione di sospensioni premature (42% di pazienti hanno interrotto il trattamento randomizzato entro la 48^a settimana) non può essere tratta nessuna conclusione definitiva riguardo all'equivalenza dei due regimi di trattamento alla 48^a settimana. Benché 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 (< 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).

In uno studio controllato, multicentrico, in doppio cieco (CNA30024), 654 pazienti con infezione da HIV, *naïve* alla terapia antiretrovirale sono stati randomizzati per ricevere abacavir 300 mg due volte al giorno oppure zidovudina 300 mg due volte al giorno, entrambi in combinazione a lamivudina 150 mg due volte al giorno ed efavirenz 600 mg una volta al giorno. La durata del trattamento in doppio cieco è stata di almeno 48 settimane. Nella popolazione *intent-to-treat* (ITT) il 70 % dei pazienti del gruppo in trattamento con abacavir, confrontato con il 69% dei pazienti del gruppo in trattamento con zidovudina, ha ottenuto una risposta virologica entro la 48^a settimana, misurata come HIV-1 RNA plasmatico \leq a 50 copie/ml (stima puntuale della differenza dei trattamenti: 0,8, 95% IC -6,3, 7,9). Nell'analisi *as treated* (AT) la differenza tra entrambi i gruppi di trattamento è risultata più visibile (88% dei pazienti del gruppo di abacavir in confronto al 95% dei pazienti nel gruppo di zidovudina (stima puntuale della differenza dei trattamenti: -6,8, 95% IC -11,8; - 1,7). Tuttavia entrambe le analisi sono risultate compatibili con una conclusione di non inferiorità tra entrambi i gruppi di trattamento.

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 medicinali identificati come aventi un fallimento virologico (HIV RNA >200 copie/ml). Alla 48a 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 ed 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/AB | ZDV/3TC/EFV | ZDV/3TC/ABC/E |
|--|-----|------------|-------------|---------------|
| Fallimento virologico (HIV RNA >200) | 32 | 26% | 16% | 13% |
| | 144 | - | 26% | 25% |
| Successo virologico (48 settimane HIV RNA) | | 63% | 80% | 86% |

- *Adulti già sottoposti alla terapia*

Negli adulti esposti in maniera moderata alla terapia antiretrovirale, l'aggiunta di abacavir alla terapia antiretrovirale di associazione ha fornito un modesto beneficio nella riduzione della carica virale (cambiamento mediano 0,44 log₁₀ copie/ml a 16 settimane).

In pazienti pesantemente pre-trattati con NRTI, l'efficacia di abacavir è molto bassa. Il grado di beneficio come parte di un nuovo regime di associazione, dipenderà dalla natura e dalla durata della precedente terapia che potrebbe aver selezionato alcune varianti dell'HIV-1 con una resistenza crociata all'abacavir.

Somministrazione una volta al giorno (600 mg)

- *Adulti naïve alla terapia*

Il regime posologico una volta al giorno di abacavir è supportato da uno studio controllato (CNA30021), multicentrico, in doppio cieco della durata di 48 settimane condotto su 770 pazienti adulti con infezione da HIV, naïve alla terapia. Questi erano, per la maggior parte, pazienti asintomatici con infezione da HIV - Centro per il controllo e la prevenzione della malattia (*Centre for Disease Control and Prevention CDC*) stadio A. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere abacavir 600 mg una volta al giorno oppure 300 mg due volte al giorno, in combinazione con efavirenz e lamivudina somministrati una volta al giorno. Per entrambi i regimi di trattamento è stato osservato un successo clinico (stima puntuale della differenza dei trattamenti -1,7, 95 % IC -8,4, 4,9) simile. Da questi risultati, con un intervallo di confidenza del 95%, si può concludere che la differenza reale non è maggiore dell'8,4 % in favore del regime due volte al giorno. Questa potenziale differenza è sufficientemente piccola per condurre ad una conclusione finale di non inferiorità del regime abacavir una volta al giorno rispetto al regime abacavir due volte al giorno.

L'incidenza del fallimento virologico (carica virale > 50 copie/ml) è risultata bassa e, nel complesso, simile in entrambi i gruppi di trattamento, al regime posologico una volta al giorno e due volte al giorno (10 % e 8 % rispettivamente). In un campione di piccole dimensioni per l'analisi genotipica, è emersa una tendenza verso un tasso maggiore di mutazioni associate agli NRTI nel gruppo abacavir al regime una volta al giorno, rispetto al gruppo abacavir al regime due volte al giorno. Non può essere tratta alcuna conclusione definitiva, dal momento che i dati provenienti da

questo studio sono limitati. I dati a lungo termine con abacavir impiegato al regime posologico di una volta al giorno (oltre le 48 settimane) sono al momento limitati.

- *Adulti già sottoposti alla terapia*

Nello studio CAL30001, 182 pazienti già sottoposti al trattamento, in fallimento virologico, sono stati randomizzati e ricevevano, in combinazione con tenofovir e un PI o un NNRTI per 48 settimane, un trattamento o con la combinazione a dose fissa di abacavir/lamivudina (FDC) una volta al giorno o con abacavir 300 mg due volte al giorno più lamivudina 300 mg una volta al giorno. I risultati indicano che il gruppo di trattamento con FDC era non inferiore al gruppo di trattamento con abacavir due volte al giorno, sulla base di riduzioni simili dei livelli di HIV-1 RNA misurati come area media sotto la curva meno il basale (AAUCMB, -1,65 log₁₀ copie/ml versus -1,83 log₁₀ copie/ml rispettivamente, 95 % IC -0,13, 0,38). Anche le percentuali con HIV-1 RNA < 50 copie/ml (50 % versus 47 %) e < 400 copie/ml (54 % versus 57 %) erano simili in ciascun gruppo (popolazione ITT). Tuttavia dal momento che in questo studio sono stati inclusi pazienti solo moderatamente trattati in precedenza con uno squilibrio tra i gruppi nella carica virale al basale, questi risultati devono essere interpretati con cautela.

Nello studio ESS30008, 260 pazienti con soppressione virologica in prima linea di terapia con un regime contenente abacavir 300 mg più lamivudina 150 mg, entrambi somministrati al dosaggio di due volte al giorno e un PI o un NNRTI, sono stati randomizzati per continuare questo regime di trattamento o a passare al regime contenente abacavir/lamivudina FDC più un PI o un NNRTI per 48 settimane.

I risultati mostrano che il gruppo contenente FDC ha ottenuto un risultato virologico simile (non inferiore) al gruppo trattato con abacavir più lamivudina, sulla base della percentuale di soggetti con HIV-1 RNA < 50 copie/ml (90 % e 85 % rispettivamente, 95 % IC-2,7, 13,5).

Ulteriori informazioni:

La sicurezza e l'efficacia di abacavir in diversi regimi di differenti associazioni di più farmaci, non sono state ancora completamente stabilite (in particolare nella combinazione con NNRTI).

Abacavir penetra nel liquido cefalorachidiano (vedere paragrafo 5.2) e ha mostrato di ridurre i livelli di HIV-1 RNA nel liquor. Tuttavia non si è visto alcun effetto sulle prestazioni neuropsicologiche quando esso veniva somministrato in pazienti con *dementia complex* da AIDS.

Popolazione pediatrica

Un confronto randomizzato di un regime di trattamento che comprendeva il dosaggio di una volta al giorno rispetto a quello di due volte al giorno di abacavir e lamivudina è stato condotto all'interno di uno studio randomizzato, multicentrico, controllato, di pazienti pediatrici con infezione da HIV. 1206 pazienti pediatrici di età compresa tra 3 mesi e 17 anni sono stati arruolati nello studio clinico ARROW (COL105677) e il dosaggio è stato stabilito secondo le raccomandazioni di dosaggio per fascia di peso delle linee guida di trattamento dell'Organizzazione Mondiale Della Sanità (*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006*). Dopo 36 settimane di un regime che comprendeva abacavir e lamivudina due

volte al giorno, 669 soggetti eleggibili sono stati randomizzati a continuare la posologia di due volte al giorno o a passare ad abacavir e lamivudina una volta al giorno, per almeno 96 settimane. Da notare, da questo studio non sono disponibili dati clinici per i bambini al di sotto di un anno d'età. I risultati sono riassunti nella tabella di seguito.

Risposta virologica basata sull'HIV-1 RNA plasmatico inferiore a 80 copie/ml alla settimana 48 e alla settimana 96 nella randomizzazione una volta al giorno versus due volte al giorno di abacavir + lamivudina dello studio ARROW (Analisi Osservata)

| | Due volte al giorno | Una volta al giorno |
|--|---|---------------------|
| Settimana 0 (Dopo ≥36 settimane di trattamento) | | |
| HIV-1 RNA plasmatico <80 | 250/331 (76) | 237/335 (71) |
| Differenza di rischio (una volta al | -4,8% (95% IC da -11,5% a +1,9%), p=0,16 | |
| Settimana 48 | | |
| HIV-1 RNA plasmatico <80 | 242/331 (73) | 236/330 (72) |
| Differenza di rischio (una volta al | -1,6% (95% IC da -8,4% a +5,2%), p=0,65 | |
| Settimana 96 | | |
| HIV-1 RNA plasmatico <80 | 234/326 (72) | 230/331 (69) |
| Differenza di rischio (una volta al | -2,3% (95% IC da -9,3% a +4,7%), p=0,52 | |

Il gruppo in trattamento con abacavir + lamivudina una volta al giorno ha dimostrato di essere non inferiore al gruppo due volte al giorno in base al margine di non inferiorità pre-specificato del 12% per l'endpoint primario di <80 c/ml alla settimana 48, così come alla settimana 96 (endpoint secondario) e per tutti gli altri valori soglia testati (<200c/ml, <400c/ml, <1000c/ml), tutti ricaduti ben all'interno di questo margine di non inferiorità. Le analisi di sottogruppo per testare l'eterogeneità del regime di una volta al giorno rispetto a quello di due volte al giorno, non hanno dimostrato alcun effetto significativo per il sesso, per l'età o per la carica virale alla randomizzazione. Le conclusioni supportano la non inferiorità a prescindere dal metodo di analisi.

In uno studio separato che confrontava le combinazioni in aperto di NRTI (con o senza nelinavir in cieco) nei bambini, una percentuale maggiore di soggetti trattati con abacavir e lamivudina (71%) o abacavir e zidovudina (60%) aveva HIV-1 RNA ≤400 copie/ml a 48 settimane, rispetto a quelli trattati con lamivudina e zidovudina (47%) [p=0,09, analisi *intention to treat*]. Allo stesso modo, una percentuale maggiore di bambini trattati con combinazioni contenenti abacavir aveva HIV-1 RNA ≤50 copie/ml a 48 settimane (rispettivamente 53%, 42% e 28%, p=0,07).

In uno studio di farmacocinetica (PENTA 15), quattro soggetti, controllati dal punto di vista virologico, di età inferiore a 12 mesi sono passati dal regime abacavir più lamivudina soluzione orale due volte al giorno al regime una volta al giorno. Tre soggetti hanno avuto una carica virale non rilevabile e uno ha avuto valori di HIV-RNA plasmatici pari a 900 copie/ml alla settimana 48. In questi soggetti non è stato osservato alcun problema di sicurezza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Abacavir è ben assorbito ed in maniera rapida dopo somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta dell'abacavir orale negli adulti è di circa l'83%. Dopo somministrazione orale, il tempo medio (t_{max}) per il raggiungimento della concentrazione massima nel siero di abacavir è di circa 1,5 ore per la formulazione in compresse e di circa 1 ora per la formulazione in soluzione.

Ai dosaggi terapeutici di 300 mg due volte al giorno, le medie (CV) allo steady state della C_{max} e della C_{min} di abacavir sono state di circa 3,00 µg/ml (30%) e 0,01 µg/ml (99%) rispettivamente. La media (CV) dell'AUC in un intervallo posologico di 12 ore è stata di 6,02 µg.ora/ml (29%), equivalente ad una AUC giornaliera di circa 12,0 µg.ora/ml. Il valore di C_{max} della soluzione orale è leggermente più elevato di quello delle compresse. Dopo una dose di una compressa da 600 mg la media (CV) della C_{max} di abacavir è stata di circa 4,26 µg/ml (28 %) e la media (CV) dell' AUC_{∞} è stata di 11,95 µg.ora/ml (21%).

Il cibo ha ritardato l'assorbimento e diminuito la C_{max} di abacavir ma non ha influenzato le concentrazioni plasmatiche globali (AUC). Pertanto abacavir può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

Dopo somministrazione endovenosa, il volume apparente di distribuzione è risultato circa 0,8 l/kg, ad indicare che abacavir penetra liberamente nei tessuti corporei.

Studi su pazienti con infezione da HIV hanno dimostrato la buona penetrazione dell'abacavir 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 IC50 di abacavir che è di 0,08 µg/ml o 0,26 µM.

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 da spiazzamento del sito di legame delle proteine plasmatiche con altri medicinali.

Biotrasformazione

Abacavir è principalmente metabolizzato dal fegato e 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 somministrata. I metaboliti sono escreti nelle urine.

Eliminazione

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.

Farmacocinetica intracellulare

In uno studio su 20 pazienti con infezione da HIV, trattati con abacavir 300 mg due volte al giorno, con solo una dose da 300 mg assunta 24 ore prima del periodo di prelievo, la media geometrica dell'emivita terminale del carbovir-TP intracellulare allo steady-state è stata di 20,6 ore rispetto alla media geometrica dell'emivita plasmatica di abacavir in questo studio di 2,6 ore. In uno studio crossover su 27 pazienti con infezione da HIV, le esposizioni a carbovir-TP-intracellulare sono state maggiori con il regime terapeutico di abacavir 600 mg una volta al giorno (AUC_{24,ss} + 32 %, C_{max24,ss} + 99 % e C_{trough} + 18 %) rispetto al regime terapeutico di abacavir 300 mg due volte al giorno. Complessivamente questi dati supportano l'impiego di abacavir 600 mg una volta al giorno per il trattamento dei pazienti con infezione da HIV. Inoltre, l'efficacia e la sicurezza di abacavir somministrato una volta al giorno, è stata dimostrata in uno studio clinico pivotal (CNA30021 vedere paragrafo 5.1).

Popolazioni speciali di pazienti

Compromissione epatica

Abacavir è metabolizzato principalmente dal fegato. La farmacocinetica di abacavir è stata studiata nei pazienti con lieve compromissione epatica (Child-Pugh score 5-6) trattati con una singola dose di 600 mg, la mediana (intervallo) dei valori di AUC è stata di 24,1 (da 10,4 a 54,8) ug.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 dell'esposizione ad abacavir. Abacavir non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave.

Danno renale

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 funzionalità renale normale. Pertanto nessuna riduzione della dose è richiesta in pazienti con danno renale. Sulla base di una limitata esperienza, abacavir deve essere evitato nei pazienti con malattia renale all'ultimo stadio.

Popolazione pediatrica

Secondo studi clinici condotti nei bambini, abacavir è rapidamente e ben assorbito quando somministrato sotto forma di compresse. I bambini trattati con le compresse di abacavir per via orale secondo il regime posologico raccomandato, ottengono un'esposizione plasmatica di abacavir maggiore rispetto ai bambini trattati con la soluzione orale poiché dosi maggiori mg/kg vengono somministrate con la formulazione in compresse.

Non ci sono dati di sicurezza sufficienti per raccomandare l'uso di abacavir nei bambini di età inferiore ai tre mesi.

I dati di farmacocinetica derivano da 3 studi di farmacocinetica (PENTA 13, PENTA 15 e ARROW PK sub studio) che hanno arruolato bambini al di sotto dei 12 anni di età. I dati sono riportati nella tabella di seguito.

Riassunto Steady-State dell'AUC₍₀₋₂₄₎ (µg.ora/ml) plasmatica di abacavir e confronto statistico per la somministrazione orale del regime Una volta al giorno e Due volte al giorno negli studi

| Studio | Gruppo di età | Abacavir 16 mg/kg dosaggio una volta al giorno Media geometrica | Abacavir 8 mg/kg dosaggio due volte al giorno Media geometrica | Confronto Una volta al giorno-due volte al giorno GLS Mean |
|-----------------------------|-----------------------|--|---|---|
| ARROW PK Sub studio Parte 1 | da 3 a 12 anni (N=36) | 15,3 (13,3-17,5) | 15,6 (13,7-17,8) | 0,98 (0,89, 1,08) |
| PENTA 13 | da 2 a 12 anni | 13,4 (11,8-15,2) | 9,91 (8,3-11,9) | 1,35 (1,19-1,54) |
| PENTA 15 | da 3 a 36 mesi | 11,6 (9,89-13,5) | 10,9 (8,9-13,2) | 1,07 (0,92-1,23) |

Nello studio PENTA 15, la media geometrica di AUC₍₀₋₂₄₎ (95% IC) plasmatica di abacavir per i quattro soggetti di età inferiore a 12 mesi che sono passati da un regime di due volte al giorno ad un regime di una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1) è di 15,9 (8,86, 28,5) µg.ora/ml nel dosaggio di una volta al giorno e di 12,7 (6,52, 24,6) µg.ora/ml nel dosaggio di due volte al giorno.

Anziani

La farmacocinetica di abacavir non è stata studiata nei pazienti di età superiore a 65 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Abacavir non si è dimostrato mutageno nei test sui batteri, ma mostrava attività *in vitro* nel test di aberrazione cromosomica sui linfociti umani, nel test sul linfoma di topo, e nel test sul micronucleo *in vivo*. Ciò è in accordo con la nota attività di altri analoghi nucleosidici. Tali risultati indicano che abacavir possiede una debole potenzialità di causare danno cromosomico *in vitro* e *in vivo* ad alte concentrazioni.

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. Benché il potenziale cancerogeno sia sconosciuto nell'uomo, questi

dati suggeriscono che il rischio di cancerogenesi nell'uomo venga superato dal potenziale beneficio clinico.

Negli studi di tossicologia preclinica, il trattamento con 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.

In studi di tossicità riproduttiva è stata osservata tossicità 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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina

Magnesio stearato

Silice colloidale anidra

Sodio amido glicolato

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa

Titanio biossido

Triacetina

Ossido di ferro giallo (E 172)

Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister bianchi opachi in PVC/alluminio contenenti 60 compresse rivestite con film e blister a dosi unitarie di 60 x 1 compresse rivestite con film.

Confezioni blister in alluminio/alluminio contenenti 60 compresse rivestite con film e blister a dosi unitarie di 60 x 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

045354014 - "300 mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Pvc-Al

045354026 - "300 mg Compresse Rivestite Con Film" 60x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Pvc-Al

045354038 - "300 mg Compresse Rivestite Con Film" 60x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Al-Al

045354040 - "300 mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Al-Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Maggio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO