

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kivexa 600 mg/300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 600 mg di abacavir (come solfato) e 300 mg di lamivudina.

Eccipienti con effetti noti: colorante giallo tramonto FCF (E110) 1,7 mg per compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Le compresse rivestite con film sono a forma di capsula modificata di colore arancione, con impresso GS FC2 su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Kivexa è indicato nella terapia di combinazione antiretrovirale per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini che pesano almeno 25 kg con infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (*Human Immunodeficiency Virus*, HIV) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

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 utilizzato nei pazienti in cui sia nota la presenza dell'allele HLA-B*5701.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Adulti, adolescenti e bambini che pesano almeno 25 kg

La dose raccomandata di Kivexa è una compressa una volta al giorno.

Bambini che pesano meno di 25 kg

Kivexa non deve essere somministrato a bambini che pesano meno di 25 kg dal momento che, essendo una compressa a dose fissa, tale dose non può essere ridotta.

Kivexa è una compressa a dose fissa e non deve essere prescritta ai pazienti che richiedono modifiche della dose. Sono disponibili preparazioni separate di abacavir o lamivudina nei casi in cui sia richiesta la sospensione o la modifica del dosaggio di uno dei due principi attivi. In questi casi il medico deve fare riferimento alle specifiche informazioni prescrittive di questi medicinali.

Popolazioni speciali

Anziani

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

consiglia un'attenzione particolare per questa classe di età a causa dei cambiamenti correlati all'età stessa come la diminuita funzionalità renale e le alterazioni dei parametri ematologici.

Compromissione renale

Kivexa non è raccomandato per l'impiego nei pazienti con una clearance della creatinina <50 ml/min dal momento che non può essere fatto il necessario aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Abacavir è principalmente metabolizzato dal fegato. Non sono disponibili dati clinici nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa, pertanto l'impiego di Kivexa 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).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Kivexa nei bambini che pesano meno di 25 kg non sono state stabilite.

I dati attualmente disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla posologia.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Kivexa può essere assunto con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In questo paragrafo vengono incluse le avvertenze speciali e le precauzioni relative ad abacavir e a lamivudina. Non vi sono ulteriori precauzioni e avvertenze relative a Kivexa.

Sebbene un'efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale abbia 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.

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.

- Kivexa 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 Ziagen, Trizivir, Triumeq).
- se si sospetta una HSR, **Kivexa deve essere interrotto immediatamente** anche in assenza di allele HLA-B*5701. Un ritardo nella sospensione del trattamento con Kivexa dopo l'insorgenza di ipersensibilità provoca una reazione pericolosa per la vita.
- dopo l'interruzione del trattamento con Kivexa per motivi di sospetta HSR, **Kivexa o qualsiasi altro medicinale contenente abacavir** (ad esempio Ziagen, Trizivir, Triumeq) **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 Kivexa.

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 rash. Altri segni e sintomi che sono stati osservati come parte della HSR ad abacavir sono descritti in dettaglio nel paragrafo 4.8 (Descrizione delle reazioni avverse selezionate), 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 anche a reazioni pericolose per la vita entro qualche ora dalla ripresa della terapia con abacavir (vedere paragrafo 4.8 Descrizione delle reazioni avverse selezionate). La riassunzione di abacavir in tali pazienti deve essere fatta in un ambiente dove sia disponibile un pronto intervento medico.

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

E' stata riportata pancreatite, ma non è certa una relazione causale con lamivudina e abacavir.

Rischio di fallimento virologico

- Terapia con tre nucleosidi: sono stati osservati casi di un'elevata frequenza di fallimento virologico e di comparsa di resistenza in fase precoce di trattamento quando abacavir e lamivudina venivano associati a tenofovir disoproxil fumarato, in un regime una volta al giorno.
- Il rischio di fallimento virologico con Kivexa potrebbe essere maggiore di quello con altre opzioni

terapeutiche (vedere paragrafo 5.1).

Malattia epatica

La sicurezza e l'efficacia di Kivexa non sono state stabilite nei pazienti con significativi disturbi epatici pre-esistenti. Kivexa non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa (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 malattia 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 reazioni avverse epatiche severe 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 lamivudina viene impiegata in concomitanza per il trattamento dell'HIV e del virus dell'epatite B (HBV), ulteriori informazioni relative all'impiego di lamivudina nel trattamento dell'infezione da virus dell'epatite B possono essere reperite nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali contenenti lamivudina che sono indicati per il trattamento dell'HBV.

Se Kivexa viene sospeso nei pazienti con infezione concomitante da HBV, si raccomanda un controllo periodico sia dei test di funzionalità epatica sia dei *marker* di replicazione dell'HBV, dal momento che la sospensione di lamivudina può condurre ad una riacutizzazione dell'epatite (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali contenenti lamivudina che sono indicati per il trattamento dell'HBV).

Disfunzione mitocondriale dopo esposizione *in utero*

Gli analoghi nucleos(t)idici 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 nucleos(t)idici che presenta manifestazioni cliniche severe 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.

Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa all'inizio 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 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) 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 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 avvisati che Kivexa o qualsiasi altra terapia antiretrovirale, non guarisce l'infezione da HIV e che essi possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche e 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 Kivexa, si devono intraprendere azioni per cercare di minimizzare tutti i fattori di rischio modificabili (ad esempio il fumo, l'ipertensione e l'iperlipidemia).

Interazioni farmacologiche

Kivexa non deve essere preso con qualsiasi altro medicinale contenente lamivudina o medicinali contenenti emtricitabina.

La combinazione di lamivudina con cladribina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti

Kivexa contiene l'agente colorante azoico giallo tramonto che può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Kivexa contiene abacavir e lamivudina, pertanto ogni interazione che sia stata identificata con i singoli medicinali può verificarsi con Kivexa. Gli studi clinici hanno dimostrato che non ci sono interazioni clinicamente significative tra abacavir e lamivudina.

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

Abacavir e lamivudina non sono metabolizzati in maniera significativa dagli enzimi del citocromo P₄₅₀ (come CYP3A4, CYP 2C9 o CYP 2D6) e non inibiscono o inducono questo sistema enzimatico. Pertanto, vi è uno scarso potenziale di interazioni con gli inibitori antiretrovirali della proteasi, con i non nucleosidi e altri medicinali metabolizzati dagli enzimi principali del P₄₅₀.

Kivexa non deve essere preso con qualsiasi altro medicinale contenente lamivudina (vedere paragrafo 4.4).

L'elenco di seguito riportato non deve essere considerato esaustivo, ma è rappresentativo delle classi studiate.

Farmaci per area terapeutica	Interazioni Cambiamenti nella media geometrica (%) (Possibile meccanismo)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
MEDICINALI ANTIRETROVIRALI		
Didanosina/Abacavir	Interazione non studiata.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Didanosina/Lamivudina	Interazione non studiata.	
Zidovudina/Abacavir	Interazione non studiata.	
Zidovudina/Lamivudina Zidovudina 300 mg singola dose Lamivudina 150 mg singola dose	Lamivudina: AUC ↔ Zidovudina: AUC ↔	
Emtricitabina/Lamivudina	Interazione non studiata.	A causa delle similitudini, Kivexa non deve essere co- somministrato con altri analoghi della citidina, come emtricitabina.
MEDICINALI ANTINFETTIVI		
Trimetoprim/sulfametossazolo (Co-trimossazolo)/Abacavir	Interazione non studiata.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Kivexa.
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)	
		Qualora venga richiesta la co-somministrazione 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.
ANTIMICOBATTERICI		
Rifampicina/Abacavir	Interazione non studiata. Da potenziale a leggera diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di abacavir mediante induzione dell'UGT.	Dati insufficienti per raccomandare un aggiustamento della dose.
Rifampicina/Lamivudina	Interazione non studiata.	

Farmaci per area terapeutica	Interazioni Cambiamenti nella media geometrica (%) (Possibile meccanismo)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
ANTICONVULSIVANTI		
Fenobarbital/Abacavir	Interazione non studiata. Da potenziale a leggera diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di abacavir mediante induzione dell'UGT.	Dati insufficienti per raccomandare un aggiustamento della dose.
Fenobarbital/Lamivudina	Interazione non studiata.	
Fenitoina/Abacavir	Interazione non studiata. Da potenziale a leggera diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di abacavir mediante induzione dell'UGT.	Dati insufficienti per raccomandare un aggiustamento della dose. Monitoraggio delle concentrazioni di fenitoina.
Fenitoina/Lamivudina	Interazione non studiata.	
ANTISTAMINICI (ANTAGONISTI DEI RECETTORI H2 DELL'ISTAMINA)		
Ranitidina/Abacavir	Interazione non studiata.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Ranitidina/Lamivudina	Interazione non studiata. Interazioni clinicamente significative sono improbabili. Ranitidina viene eliminata solo in parte dal sistema di trasporto renale dei cationi organici.	
Cimetidina/Abacavir	Interazione non studiata.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Cimetidina/Lamivudina	Interazione non studiata. Interazioni clinicamente significative sono improbabili. Cimetidina viene eliminata solo in parte dal sistema di trasporto renale dei cationi organici.	
CITOTOSSICI		
Cladribina/Lamivudina	Interazione non studiata. <i>In vitro</i> lamivudina inibisce la fosforilazione intracellulare di cladribina portando ad un potenziale rischio di perdita di efficacia di cladribina in caso di associazione in ambito clinico. Alcune evidenze cliniche supportano anche una possibile interazione tra lamivudina e cladribina.	Pertanto, l'uso concomitante di lamivudina con cladribina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci per area terapeutica	Interazioni Cambiamenti nella media geometrica (%) (Possibile meccanismo)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
OPPIOIDI		
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 14 giorni)	Abacavir: AUC ↔ C_{max} ↓35% Metadone: CL/F ↑22%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Kivexa. Aggiustamenti della dose di metadone sono improbabili nella maggior parte dei pazienti; talvolta può essere richiesta una ri-titolazione del metadone.
Metadone/Lamivudina	Interazione non studiata.	
RETINOIDI		
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 farmacologica	Interazione non studiata	
VARIE		
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.	

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

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e 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.

Gli studi nell'animale con abacavir hanno mostrato nei ratti, ma non nei conigli, tossicità per l'embrione e per il feto in sviluppo. Gli studi nell'animale con lamivudina hanno mostrato un aumento delle morti embrionali precoci nei conigli ma non nei ratti (vedere paragrafo 5.3). I principi attivi di Kivexa possono inibire la replicazione del DNA cellulare e abacavir ha mostrato di essere cancerogeno in modelli animali (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza clinica di queste osservazioni è sconosciuta. Nell'uomo è stato dimostrato che si verifica il passaggio di abacavir e lamivudina attraverso la placenta.

Nelle donne in gravidanza trattate con abacavir, 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 a livello di malformazioni e a livello fetale/neonatale. Nelle donne in gravidanza trattate con lamivudina, più di 1000 esiti dopo esposizione nel primo trimestre e più di 1000 esiti dopo esposizione nel secondo e terzo trimestre, non indicano alcun effetto a livello di malformazioni e a livello feto/neonatale. Non ci sono dati sull'uso di Kivexa in gravidanza, tuttavia il rischio di malformazioni è improbabile nell'uomo sulla base di questi dati.

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

Abacavir e i suoi metaboliti sono escreti nel latte delle femmine di ratto che allattano. Abacavir è anche escreti nel latte materno umano.

Sulla base di più di 200 coppie madre/figlio in trattamento per l'HIV, le concentrazioni sieriche di lamivudina nei lattanti allattati al seno da madri in trattamento per l'HIV sono molto basse (meno del 4% delle concentrazioni sieriche materne) e progressivamente diminuiscono a livelli non rilevabili quando i lattanti allattati al seno raggiungono le 24 settimane di età. Non esistono dati disponibili sulla sicurezza di abacavir e lamivudina somministrati 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 negli animali hanno dimostrato che né abacavir, né lamivudina avevano effetti 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. Lo stato clinico del paziente e il profilo delle reazioni avverse di Kivexa 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

Le reazioni avverse riportate con Kivexa sono state compatibili con i noti profili di tollerabilità di abacavir e lamivudina, quando somministrati come medicinali separati. Per molte di tali reazioni avverse non è chiaro se esse siano correlate al principio attivo, all'ampia gamma di medicinali usati per il trattamento dell'infezione da HIV, oppure se siano dovuti al decorso della malattia di base.

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.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate ad abacavir o lamivudina sono elencate per organo, apparato/sistema e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come 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).

Apparato/sistema	Abacavir	Lamivudina
Patologie del sistema emolinfopoietico		<i>Non comune:</i> neutropenia e anemia (entrambe talvolta gravi), trombocitopenia <i>Molto raro:</i> aplasia eritrocitaria pura
Disturbi del sistema immunitario	<i>Comune:</i> ipersensibilità	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<i>Comune:</i> anoressia <i>Molto raro:</i> acidosi lattica	<i>Molto raro:</i> acidosi lattica
Patologie del sistema nervoso	<i>Comune:</i> cefalea	<i>Comune:</i> cefalea, insonnia. <i>Molto raro:</i> sono stati riportati casi di neuropatia periferica (o parestesie)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		<i>Comune:</i> tosse, sintomatologia nasale
Patologie gastrointestinali	<i>Comune:</i> nausea, vomito, diarrea <i>Raro:</i> è stata riportata pancreatite, ma una relazione causale con il trattamento con abacavir non è certa.	<i>Comune:</i> nausea, vomito, dolori o crampi addominali, diarrea <i>Raro:</i> aumenti dell'amilasi sierica. Sono stati riportati casi di pancreatite
Patologie epatobiliari		<i>Non comune:</i> transitori aumenti degli enzimi epatici (AST, ALT) <i>Raro:</i> epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<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>Raro:</i> angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		<i>Comune:</i> artralgia, disturbi muscolari <i>Raro:</i> rbdomiolisi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Comune:</i> febbre, stato di torpore, affaticamento	<i>Comune:</i> affaticamento, malessere, febbre

Descrizione delle 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>	Rash (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, stato di torpore, 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 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).

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 severa all'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione, può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati anche segnalati disturbi autoimmuni (come il morbo di Graves) 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 CART. La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Il database di sicurezza per supportare il dosaggio una volta al giorno nei pazienti pediatrici deriva dallo studio clinico ARROW (COL105677) nel quale 669 soggetti pediatrici con infezione da HIV-1 (da 12 mesi a ≤ 17 anni di età) sono stati trattati con abacavir e lamivudina una o due volte al giorno (vedere paragrafo 5.1). All'interno di questa popolazione, 104 soggetti pediatrici con infezione da HIV-1, di peso corporeo di almeno 25 kg, sono stati trattati con abacavir e lamivudina come Kivexa una volta al

giorno. Rispetto agli adulti, nei soggetti pediatrici, sia che ricevessero il dosaggio di una volta al giorno sia di due volte al giorno, non è stato identificato alcun 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 riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati identificati sintomi e segni specifici in seguito a sovradosaggio acuto con abacavir o lamivudina, se si escludono quelli indicati come effetti indesiderati.

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 lamivudina è dializzabile, nel trattamento del sovradosaggio potrebbe essere usata l'emodialisi continua, sebbene tale pratica non sia stata studiata. Non è noto se abacavir possa 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: J05AR02.

Meccanismo d'azione: abacavir e lamivudina sono NRTI, e sono inibitori potenti e selettivi della replicazione dell'HIV-1 e HIV-2 (LAV2 ed EHO). Sia abacavir che lamivudina sono metabolizzati in maniera sequenziale da chinasi intracellulari nelle rispettive forme attive 5'-trifosfato (TP). Lamivudina-TP e carbovir-TP (la forma trifosfata attiva di abacavir) 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, portando all'interruzione della catena stessa. Abacavir e lamivudina 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: didanosina, nevirapina e zidovudina). L'attività antivirale di abacavir nelle colture cellulari non era antagonizzata quando veniva combinato con inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) didanosina, emtricitabina, stavudina, tenofovir o zidovudina, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) nevirapina o l'inibitore della proteasi (PI) amprenavir.

Attività antivirale *in vitro*

Sia abacavir che lamivudina hanno mostrato di inibire la replicazione dei ceppi di laboratorio e degli isolati clinici del virus HIV in un numero di tipi cellulari, comprese le linee di cellule T trasformate, linee cellulari derivanti da monociti/macrofagi e colture primarie di linfociti attivati del sangue periferico (*peripheral blood lymphocyte*, PBL) e monociti/macrofagi. La concentrazione di farmaco necessaria per avere effetto sulla replicazione virale del 50% (EC₅₀) o la concentrazione inibente del 50% (IC₅₀) variavano a seconda del tipo di virus e della cellula ospite.

L'EC₅₀ media di abacavir contro ceppi di laboratorio di HIV-1IIIIB e HIV-1HXB2 variava da 1,4 a 5,8 µM. La mediana o la media dei valori di EC₅₀ per lamivudina contro ceppi di laboratorio di HIV-1 variava da 0,007 a 2,3 µM. L'EC₅₀ media contro ceppi di laboratorio di HIV-2 (LAV2 ed EHO) variava da 1,57 a 7,5 µM per abacavir e da 0,16 a 0,51 µM per lamivudina.

I valori di EC₅₀ di abacavir contro i sottotipi (A-G) del gruppo M dell'HIV-1 variavano da 0,002 a 1,179 µM, contro il gruppo O da 0,022 a 1,21 µM, e contro gli isolati dell'HIV-2, da 0,024 a 0,49 µM. Per la lamivudina, i valori di EC₅₀ contro i sottotipi (A-G) dell'HIV-1 variavano da 0,001 a 0,170 µM, contro il gruppo O, da 0,030 a 0,160 µM e contro gli isolati dell'HIV-2 da 0,002 a 0,120 µM nelle cellule mononucleari del sangue periferico.

Campioni di HIV-1 al basale prelevati da soggetti *naïve* alla terapia senza nessuna sostituzione di aminoacidi associata a *resistenza*, sono stati analizzati utilizzando il test a più cicli Virco Antivirogram™ (n = 92 da COL40263) o il test a singolo ciclo Monogram Biosciences PhenoSense™ (n = 138 da ESS30009). Questi hanno evidenziato valori di EC₅₀ mediani di 0,912 µM (range: da 0,493 a 5,017 µM) e 1,26 µM (range: da 0,72 a 1,91 µM) rispettivamente per abacavir e valori di EC₅₀ mediani di 0,429 µM (range: da 0,200 a 2,007 µM) e 2,38 µM (range: da 1,37 a 3,68 µM) rispettivamente per lamivudina.

Le analisi di sensibilità fenotipica in tre studi di isolati clinici da pazienti *naïve* alla terapia antiretrovirale con sottotipi non B del gruppo M dell'HIV-1 hanno riferito ciascuno che tutti i virus erano completamente sensibili ad abacavir e a lamivudina; il primo studio su 104 isolati comprendeva sottotipi A e A1 (n=26), C (n=1), D (n=66), e forme circolanti ricombinanti (*circulating recombinant forms*, CRF) AD (n=9), CD (n=1), e un sotto-sottotipo ricombinante complesso_cpx (n=1), un secondo studio su 18 isolati comprendeva il sottotipo G (n=14) e la CRF_AG (n=4) dalla Nigeria, e un terzo studio di sei isolati (n=4 CRF_AG, n=1 A e n=1 indeterminato) dall'Abidjan (Costa d'Avorio).

Gli isolati HIV-1 (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12; e il sottotipo C o CRF_AC, n=13) provenienti da 37 pazienti non trattati in Africa e Asia erano sensibili ad abacavir (modifiche della IC₅₀ <2,5 volte), e lamivudina (modifiche di IC₅₀ <3,0 volte), ad eccezione di due isolati CRF02_AG con cambiamenti di 2.9 and 3.4 volte per abacavir. Isolati del Gruppo O provenienti da pazienti *naïve* alla terapia antiretrovirale testati per l'attività di lamivudina erano altamente sensibili.

La combinazione di abacavir e lamivudina ha dimostrato attività antivirale nelle colture cellulari contro gli isolati del sottotipo non B e gli isolati HIV-2 con attività antivirale equivalente agli isolati del sottotipo B.

Resistenza

Resistenza in vivo

Isolati dell'HIV-1 resistenti ad abacavir sono stati selezionati *in vitro* in ceppi di tipo selvaggio HIV-1 (HXB2) e sono associati a specifici cambiamenti genotipici nella regione del codone della trascrittasi inversa (TI) (codoni M184V, K65R, L74V e Y115F). La selezione per la mutazione M184V avveniva per prima e risultava in un aumento di due volte dell'IC₅₀. Continui passaggi in concentrazioni di farmaco crescenti portavano ad una selezione di doppie mutazioni 65R/184V e 74V/184V della TI o triple mutazioni 74V/115Y/184V della TI. Due mutazioni conferivano un cambiamento da 7 a 8 volte della sensibilità ad abacavir e una combinazione di tre mutazioni era richiesta per conferire un cambiamento nella sensibilità maggiore di 8 volte. Il passaggio attraverso un isolato clinico RTMC resistente a zidovudina ha selezionato anche la mutazione 184V.

La resistenza dell'HIV-1 a 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). Il passaggio dell'HIV-1 (HXB2) in presenza di concentrazioni crescenti di 3TC risultava in un livello alto (da >100 a >500 volte) di virus resistenti a lamivudina e la mutazione M184I o V della TI è rapidamente selezionata. La IC₅₀ per il ceppo selvaggio HXB2 è da 0,24 a 0,6 µM, mentre la IC₅₀ per HXB2 contenente M184V è da >100 a 500 µM.

Terapia antivirale in base alla resistenza genotipica/fenotipica

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.

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%) (vedere la tabella di seguito). Si è scoperto che l'inclusione di zidovudina nel regime riduce la frequenza di selezione di L74V e K65R in presenza di abacavir (con zidovudina: 0/40, senza zidovudina: 15/192, 8%).

Terapia	Abacavir + Combivir ¹	Abacavir + lamivudina + NNRTI	Abacavir + lamivudina + PI (o PI/ritonavir)	Totale
Numero di soggetti	282	1094	909	2285
Numero di fallimenti virologici	43	90	158	306
Numero di genotipi in terapia	40 (100%)	51 (100%) ²	141 (100%)	232 (100%)
K65R	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
L74V	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
Y115F	0	2 (4%)	0	2 (1%)
M184V/I	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
TAMs³	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1 Combivir è una 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 contenenti abacavir senza zidovudina (0/127), ma sono state selezionate da regimi contenenti abacavir e un analogo della timidina, zidovudina (22/86, 26%).

Resistenza in vivo (pazienti già sottoposti a terapia)

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 a 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 un'alterata fitness virale). La rilevanza clinica di tali dati non è stata stabilita. Infatti, 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.

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 (ABC) 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 (≤ 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 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 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. Algoritmi prontamente disponibili di interpretazione della resistenza genotipica al farmaco e test di sensibilità disponibili in commercio hanno stabilito dei *cut off* clinici per la ridotta attività per abacavir e lamivudina come entità farmacologiche separate, che predicono la sensibilità, la sensibilità parziale o la resistenza basata sia su una rilevazione diretta della sensibilità o attraverso il calcolo della resistenza del fenotipo dell'HIV-1 dal genotipo virale. L'uso appropriato di abacavir e lamivudina può essere guidato usando questi algoritmi di resistenza attualmente raccomandati.

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

Esperienza clinica

L'esperienza clinica con l'associazione di abacavir e lamivudina somministrate una volta al giorno si basa soprattutto su quattro studi in soggetti naïve alla terapia, CNA30021, EPZ104057 (studio HEAT), ACTG5202 e CNA109586 (studio ASSERT) e su due studi in soggetti già precedentemente trattati, CAL30001 e ESS30008.

Pazienti naïve alla terapia

La combinazione di abacavir e lamivudina al regime posologico di una volta al giorno è supportata da uno studio controllato (CNA30021), multicentrico, in doppio cieco della durata di 48 settimane su 770 pazienti adulti con infezione da HIV, naïve alla terapia. Questi erano, per la maggior parte, pazienti asintomatici con infezione da HIV (CDC:A). I pazienti sono stati randomizzati per ricevere abacavir

(ABC) 600 mg una volta al giorno oppure 300 mg due volte al giorno, in combinazione con lamivudina 300 mg una volta al giorno ed efavirenz 600 mg una volta al giorno. I risultati sono riassunti nella tabella seguente per sottogruppi:

Outcome di efficacia alla settimana 48 in CNA30021 da categorie basali HIV-1 RNA e CD4 (ITT e TLOVR ART soggetti naïve).

	ABC QD +3TC+EFV (n=384)	ABC BID +3TC+EFV (n=386)
Popolazione ITT-E TLOVR analisi	Percentuale con HIV-1 RNA <50 copie/ml	
Tutti i soggetti	253/384 (66%)	261/386 (68%)
Categoria RNA <100.000 copie/ml al basale	141/217 (65%)	145/217 (67%)
Categoria RNA ≥100.000 copie/ml al basale	112/167 (67%)	116/169 (69%)
Categoria CD4 <50 al basale	3/6 (50%)	4/6 (67%)
Categoria CD4 50-100 al basale	21/ 40 (53%)	23/37 (62%)
Categoria CD4 101-200 al basale	57/ 85 (67%)	43/67 (64%)
Categoria CD4 201-350 al basale	101/143 (71%)	114/170 (67%)
Categoria CD4 >350 al basale	71/109 (65%)	76/105 (72%)
Riduzione >1 log nell'HIV RNA o <50 copie/ml Tutti i pazienti	372/384 (97%)	373/386 (97%)

In entrambi i regimi è stato osservato un successo clinico simile (stima puntuale della differenza dei trattamenti: -1,7, 95 % CI -8,4, 4,9). Da questi risultati, con un intervallo di confidenza del 95%, si può concludere che la differenza reale non sia maggiore di 8,4% a favore del regime posologico 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.

Ci sono dati discordanti in alcuni studi di confronto con Kivexa come, HEAT, ACTG5202 e ASSERT:

EPZ104057 (studio HEAT) era uno studio randomizzato, in doppio cieco, confrontato con placebo, di 96 settimane, multicentrico con l'obiettivo primario di valutare l'efficacia relativa di abacavir/lamivudina (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) e tenofovir /emtricitabina (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), ciascuno somministrato una volta al giorno in combinazione con lopinavir/ritonavir (LPV/r, 800 mg/200 mg) nei pazienti adulti con infezione da HIV naïve alla terapia. L'analisi di

efficacia primaria è stata condotta alla settimana 48 con il proseguimento dello studio fino alla settimana 96 e ha dimostrato la non inferiorità. Questi risultati sono riassunti di seguito:

**Risposta Virologica basata sull'HIV-1 RNA plasmatico < 50 copie/ml
Popolazione esposta-ITT M=F switch incluso**

Risposta virologica	ABC/3TC +LPV/r (N = 343)		TDF/FTC + LPV/r (N = 345)	
	Settimana 48	Settimana 96	Settimana 48	Settimana 96
Risposta complessiva (stratificata dal basale HIV-1 RNA)	231/343 (68%)	205/343 (60%)	232/345 (67%)	200/345 (58%)
Risposta dal basale HIV-1 RNA <100.000 c/ml	134/188 (71%)	118/188 (63%)	141/205 (69%)	119/205 (58%)
Risposta dal basale HIV-1 RNA ≥100.000 c/ml	97/155 (63%)	87/155 (56%)	91/140 (65%)	81/140 (58%)

Una risposta virologica simile è stata osservata per entrambi i regimi terapeutici (punto di stima per la differenza di trattamento alla settimana 48: 0,39%, 95% CI: -6,63, 7,40).

Lo studio AGTG5202 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, di confronto abacavir/lamivudina o emtricitabina/tenofovir in combinazione con efavirenz in aperto o atazanavir/ritonavir nei pazienti con infezione da HIV-1, *naive* al trattamento. I pazienti erano stati stratificati allo screening sulla base dei livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 100.000 e ≥ 100.000 copie/ml.

Un'analisi ad interim dallo studio ACTG5202 ha rivelato che abacavir/lamivudina era associato con un rischio maggiore di fallimento virologico clinicamente significativo in confronto a emtricitabina/tenofovir (definito come carica virale >1000 copie/ml a o dopo 16 settimane e prima di 24 settimane, o livelli di HIV-RNA > 200 copie/ml a o dopo 24 settimane) nei soggetti con carica virale allo screening ≥100.000 copie/ml (*hazard ratio* stimato: 2,33, 95% CI: 1,46, 3,72, p=0.0003). Il Data Safety Monitoring Board (DSMB) ha raccomandato di prendere in considerazione il cambiamento nella gestione terapeutica di tutti i soggetti appartenenti allo strato con carica virale elevata a causa delle differenze dell'efficacia osservate. I soggetti appartenenti allo strato con carica virale bassa sono rimasti nello studio in cieco.

L'analisi dei dati provenienti dai soggetti nello strato con bassa carica virale non hanno evidenziato alcuna differenza dimostrabile tra i *backbone* nucleosidici nella percentuale di pazienti liberi dal fallimento virologico alla settimana 96. I risultati sono presentati di seguito:

- 88,3% con ABC/3TC vs 90,3% con TDF/FTC quando assunti con atazanavir/ritonavir come terzo farmaco, differenza di trattamento -2,0% (95% CI -7,5%, 3,4%),
- 87,4% con ABC/3TC vs 89,2% con TDF/FTC, quando assunti con efavirenz come terzo farmaco, differenza di trattamento -1,8% (95% CI -7,5%, 3,9%).

CNA109586 (studio ASSERT), era uno studio multicentrico, in aperto, randomizzato di abacavir/lamivudina (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) e tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), ognuno somministrato una volta al giorno, con efavirenz (EFV, 600 mg) negli adulti con infezione da HIV-1, *naive* alla ART, HLA-B*5701 negativi. I risultati virologici sono riassunti nella tabella di seguito.

Risposta virologica alla settimana 48 Popolazione esposta-ITT < 50 copie/ml TLOVR

	ABC/3TC + EFV (N =192)	TDF/FTC + EFV (N =193)
Risposta complessiva	114/192 (59%)	137/193 (71%)
Risposta dal basale HIV-1 RNA <100.000 c/ml	61/95 (64%)	62/83 (75%)
Risposta dal basale HIV-1 RNA ≥100.000 c/ml	53/97 (55%)	75/110 (68%)

Alla settimana 48, è stato osservato un tasso inferiore di risposta virologica per ABC/3TC in confronto a TDF/FTC (punto di stima per la differenza di trattamento: 11,6%, 95% CI: 2,2, 21,1).

Pazienti precedentemente trattati

I dati dai due studi, CAL30001 e ESS30008 hanno dimostrato che Kivexa una volta al giorno, ha un'efficacia virologica simile ad abacavir 300 mg due volte al giorno più lamivudina 300 mg una volta al giorno o 150 mg due volte al giorno, in pazienti già trattati.

Nello studio CAL30001 182 pazienti *experienced* al trattamento, in fallimento virologico, sono stati randomizzati e ricevevano un trattamento sia con Kivexa una volta al giorno o con abacavir 300 mg due volte al giorno più lamivudina 300 mg una volta al giorno, entrambi i gruppi in combinazione con tenofovir e un PI o un NNRTI per 48 settimane. Sono state osservate riduzioni simili dei livelli di HIV-1 RNA misurati come area media sotto la curva meno il basale, le quali indicano che il gruppo con Kivexa non è stato inferiore al gruppo con abacavir più lamivudina due volte al giorno (AAUCMB, $-1,65 \log_{10}$ copie/ml verso $-1,83 \log_{10}$ copie/ml rispettivamente, 95 % CI $-0,13, 0,38$). Anche le percentuali con HIV-1 RNA < 50 copie/ml (50 % verso 47 %) e < 400 copie/ml (54 % verso 57 %) alla settimana 48 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 Kivexa più un PI o un NNRTI per 48 settimane. I risultati a 48 settimane indicavano che il gruppo contenente Kivexa 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 % CI $-2,7, 13,5$).

Il punteggio di sensibilità genotipica (*genotypic sensitivity score*, GSS) non è stato stabilito dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per l'associazione abacavir/lamivudina. Le percentuali di pazienti già trattati nello studio CAL30001 con HIV-RNA <50 copie/ml alla settimana 48 sono tabulate in base al punteggio di sensibilità genotipica nella terapia di base ottimizzata (*optimized background therapy*, OBT). Sono stati valutati anche l'impatto delle mutazioni principali definite dalla IAS-USA per abacavir e lamivudina e le mutazioni al basale sulla risposta, delle mutazioni associate alla multi-resistenza agli NRTI. Il GSS è stato ottenuto dalle rilevazioni Monogram, con virus sensibili cui attribuivano valori da 1 a 4 sulla base del numero dei farmaci nel regime terapeutico e attribuivano il valore '0' a virus con ridotta sensibilità. I punteggi di sensibilità genotipica non sono stati ottenuti per tutti i pazienti al basale. Percentuali simili di pazienti nei gruppi in trattamento con abacavir una volta al giorno e due volte al giorno nello studio CAL30001 avevano un punteggio di GSS < 2 o ≥ 2 e risultavano sopresse con successo a <50 copie/ml alla settimana 48.

Percentuale di pazienti in CAL30001 con <50 copie/ml alla settimana 48 con Genotypic Sensitivity Score in OBT e Numero di mutazioni al basale

	ABC/3TC FDC QD (n=94)				ABC BID +3TC QD (n=88)
	Numero di mutazioni al basale ¹				
Genotypic SS in OBT	Tutti	0-1	2-5	6+	Tutti
≤2	10/24 (42%)	3/24 (13%)	7/24 (29%)	0	12/26 (46%)
>2	29/56 (52%)	21/56 (38%)	8/56 (14%)	0	27/56 (48%)
Non noto	8/14 (57%)	6/14 (43%)	2/14 (14%)	0	2/6 (33%)
Tutti	47/94 (50%)	30/94 (32%)	17/94 (18%)	0	41/88 (47%)

¹ Mutazioni principali definite dalla IAS-USA ad abacavir o lamivudina e mutazioni associate alla multi-resistenza agli NRTI.

Per gli studi CNA109586 (ASSERT) e CNA30021 nei pazienti *naïve* al trattamento, il dato del genotipo è stato ottenuto solo per un sottogruppo di pazienti allo screening o al basale, così come per quei pazienti che andavano incontro ai criteri di fallimento virologico. Una parte dei dati disponibili dal sottogruppo di pazienti per lo studio CNA30021 è elencata di seguito, ma deve essere interpretata con cautela. I punteggi di sensibilità al farmaco venivano assegnati per ciascun genotipo virale del paziente usando l'algoritmo di resistenza genotipica al farmaco dell'HIV-1 dell'ANRS 2009. A ciascun farmaco sensibile nel regime veniva attribuito un punteggio di 1 e ai farmaci per i quali l'algoritmo ANRS predice resistenza, veniva attribuito il valore '0'.

Percentuale di pazienti in CNA30021 con <50 copie/ml alla settimana 48 con Genotypic Sensitivity Score in OBT e Numero di mutazioni al basale

	ABC QD + 3TC QD + EFV QD (N=384)				ABC BID+ 3TC QD + EFV QD (N=386)
	Numero di mutazioni al basale ¹				
Genotypic SS in OBT	Tutti	0-1	2-5	6+	Tutti
≤2	2/6 (33%)	2/6 (33%)	0	0	3/6 (50%)
>2	58/119 (49%)	57/119 (48%)	1/119 (<1%)	0	57/114 (50%)
Tutti	60/125 (48%)	59/125 (47%)	1/125 (<1%)	0	60/120 (50%)

¹ Mutazioni principali definite dalla IAS-USA (Dic 2009) per abacavir o lamivudina.

Popolazione pediatrica

Un confronto 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 altre 96 settimane. All'interno di questa popolazione, 104 pazienti di peso corporeo di almeno 25 kg sono stati trattati con 600 mg di abacavir e 300 mg di lamivudina come Kivexa una volta al giorno, con una durata media di esposizione di 596 giorni.

Tra i 669 soggetti randomizzati in questo studio (da 12 mesi a ≤17 anni di età) 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 di -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 del sesso, dell'età o della carica virale alla randomizzazione. Le conclusioni supportano la non inferiorità a prescindere dal metodo di analisi.

Tra i 104 pazienti trattati con Kivexa, inclusi quelli con un peso corporeo tra 40 kg e 25 kg, la soppressione virale è risultata simile.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La compressa come associazione a dose fissa di abacavir/lamivudina (FDC) ha mostrato di essere bioequivalente a lamivudina e abacavir somministrati separatamente. Questo è stato dimostrato in uno studio di bioequivalenza a dose singola crossover a tre braccia di FDC (a digiuno) verso 2 compresse di abacavir 300 mg più 2 compresse di lamivudina 150 mg (a digiuno) verso FDC somministrata con cibo ad alto contenuto di grassi, in volontari sani (n = 30). Nella condizione a digiuno non c'è stata alcuna differenza significativa nel grado di assorbimento misurata come area sotto la curva della concentrazione plasmatica nel tempo (AUC) e picco massimo della concentrazione (C_{max}) per ciascun componente. Non è stato osservato alcun effetto clinicamente significativo correlato al cibo tra la somministrazione di FDC nella condizione a digiuno o a stomaco pieno. Questi risultati indicano che FDC può essere assunta con o senza cibo. Le proprietà farmacocinetiche di lamivudina e abacavir sono descritte di seguito.

Assorbimento

Abacavir e lamivudina sono assorbiti bene e rapidamente dal tratto gastrointestinale, dopo somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta di abacavir e di lamivudina dopo somministrazione orale negli adulti è di circa l'83% e l'80-85% rispettivamente. Il tempo medio per il raggiungimento della concentrazione massima nel siero (t_{max}) è di circa 1,5 ore e 1,0 ore per abacavir e lamivudina rispettivamente. Dopo una singola dose di 600 mg di abacavir, la media (CV) della C_{max} è 4,26 µg/ml (28%), la media (CV) della AUC_{∞} è 11,95 µg.ora/ml (21%). A seguito della somministrazione orale in dose multipla di lamivudina 300 mg una volta al giorno per sette giorni, la media (CV) allo steady-state della C_{max} è 2,04 µg/ml (26%) e la media (CV) dell' AUC_{24} è 8,87 µg.ora/ml (21%).

Distribuzione

Gli studi di somministrazione per via endovenosa di abacavir e lamivudina hanno mostrato che il volume medio apparente di distribuzione è 0,8 e 1,3 litri/kg rispettivamente. Gli studi *in vitro* di legame con le proteine plasmatiche indicano che abacavir ha un legame di grado basso-moderato (circa 49%) con le proteine plasmatiche umane a concentrazioni terapeutiche. Lamivudina presenta una farmacocinetica di tipo lineare nell'ambito delle dosi terapeutiche e mostra una ridotta capacità di legame con le principali proteine plasmatiche *in vitro* (< 36%). Ciò indica una bassa probabilità di interazioni con altri medicinali da spiazzamento del sito di legame delle proteine plasmatiche.

I dati mostrano che abacavir e lamivudina penetrano nel sistema nervoso centrale e raggiungono il liquido cerebrospinale. Gli studi con abacavir dimostrano un rapporto delle AUC liquor/plasma compreso fra il 30 e il 44%. I valori osservati delle concentrazioni di picco sono 9 volte superiori della IC_{50} di abacavir che è di 0,08 µg/ml o 0,26 µM quando abacavir è somministrato alla dose di 600 mg due volte al giorno. Il rapporto medio tra la concentrazione di lamivudina nel liquor e nel siero, dopo 2-4 ore dalla somministrazione orale, è di circa il 12%. Non è nota la reale entità del passaggio nel liquido cerebrospinale nè la sua relazione con un'eventuale efficacia clinica.

Biotrasformazione

Abacavir è principalmente metabolizzato dal fegato e approssimativamente il 2% della dose somministrata viene 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. Questi metaboliti sono escreti nelle urine.

Il metabolismo di lamivudina è una via minore di eliminazione. Lamivudina viene principalmente eliminata dalla escrezione renale come lamivudina immodificata. A causa del limitato metabolismo epatico (5-10 %) è bassa la probabilità di interazioni metaboliche di lamivudina con altri medicinali.

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 abacavir immodificato ammontano nelle urine a circa l'83% della dose di abacavir somministrata. La restante porzione è eliminata nelle feci.

L'emivita di eliminazione osservata per lamivudina è di 5-7 ore. La clearance sistemica media è circa 0,32 litri/ora/kg, per la maggior parte per eliminazione renale (>70%) attraverso il sistema di trasporto dei cationi organici. Gli studi nei pazienti con compromissione renale mostrano che l'eliminazione di lamivudina è influenzata dalla disfunzione renale. L'uso di Kivexa non è raccomandato nei pazienti con una clearance della creatinina <50 ml/min dal momento che non può essere fatto il necessario aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

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 finale 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. Per i pazienti trattati con lamivudina 300 mg una volta al giorno l'emivita finale intracellulare di lamivudina-TP era estesa a 16-19 ore, in confronto all'emivita plasmatica di lamivudina di 5-7 ore. In uno studio crossover su 60 volontari sani, i parametri farmacocinetici di lamivudina-TP intracellulare sono stati simili ($AUC_{24,ss}$ e $C_{max24,ss}$) o inferiori ($C_{trough} - 24\%$) con il regime terapeutico di lamivudina 300 mg una volta al giorno rispetto al regime terapeutico di lamivudina 150 mg due volte al giorno. Complessivamente questi dati supportano l'impiego di lamivudina 300 mg e abacavir 600 mg una volta al giorno per il trattamento dei pazienti con infezione da HIV. Inoltre, l'efficacia e la sicurezza di questa associazione somministrata una volta al giorno, è stata dimostrata in uno studio clinico pivotal (CNA30021 vedere paragrafo Esperienza clinica).

Popolazioni speciali di pazienti

Compromissione epatica

I dati di farmacocinetica sono stati ottenuti da abacavir e lamivudina separatamente.

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.

I dati ottenuti dai pazienti con compromissione epatica da moderata a severa mostrano che la farmacocinetica di lamivudina non viene alterata in maniera significativa dalla disfunzione epatica.

Sulla base dei dati ottenuti da abacavir, Kivexa non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa.

Compromissione renale

I dati di farmacocinetica sono stati ottenuti separatamente per lamivudina e abacavir. Abacavir è metabolizzato principalmente dal fegato con approssimativamente il 2% di abacavir escreto nelle urine immutato. La farmacocinetica di abacavir in pazienti con malattia renale all'ultimo stadio è simile a quella dei pazienti con normale funzionalità renale. Studi con lamivudina mostrano che le concentrazioni plasmatiche (AUC) vengono incrementate nei pazienti con disfunzione renale a causa della clearance ridotta. L'uso di Kivexa non è raccomandato nei pazienti con una clearance della creatinina <50 ml/min dal momento che non può essere fatto il necessario aggiustamento della dose.

Anziani

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

Bambini

Abacavir è rapidamente e ben assorbito dalle formulazioni orali quando somministrate ai bambini. Gli studi pediatrici di farmacocinetica hanno dimostrato che la somministrazione una volta al giorno fornisce una AUC₂₄ equivalente ad una somministrazione due volte al giorno della stessa dose giornaliera totale per entrambe le formulazioni, soluzione orale e compresse.

La biodisponibilità assoluta di lamivudina (circa da 58 a 66 %) era più bassa e più variabile nei pazienti pediatrici sotto i 12 anni di età. Tuttavia, studi pediatrici di farmacocinetica con le formulazioni in compresse, hanno dimostrato che il dosaggio una volta al giorno fornisce una AUC₂₄ equivalente a quella del dosaggio due volte al giorno della stessa dose giornaliera totale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Ad eccezione di un test negativo nel ratto *in vivo* sul micronucleo non sono disponibili dati sugli effetti della combinazione abacavir e lamivudina negli animali.

Mutagenesi e cancerogenesi

Né abacavir né lamivudina sono mutageni nei test sui batteri ma, allo stesso modo di altri analoghi dei nucleosidi, essi inibiscono la replicazione del DNA cellulare nei test *in vitro* sui mammiferi, come il test sul linfoma del topo. I risultati di un test sul micronucleo nel ratto *in vivo* con abacavir e lamivudina in associazione sono stati negativi.

Lamivudina non ha mostrato alcuna attività genotossica negli studi *in vivo* a dosi che hanno indotto concentrazioni plasmatiche fino a 40-50 volte più alte delle concentrazioni plasmatiche previste in ambito clinico. Abacavir ha dimostrato un basso potenziale di causare danno cromosomico *in vitro* ed *in vivo* alle alte concentrazioni testate.

Non è stato verificato il potenziale cancerogeno di un'associazione di abacavir e lamivudina. Negli studi a lungo termine di cancerogenesi per somministrazione orale nei ratti e nei topi, lamivudina non ha mostrato alcun potenziale cancerogeno. Gli studi di cancerogenesi mediante somministrazione orale di abacavir nei topi e nei ratti, 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 e 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 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 un'autoinduzione del metabolismo di abacavir o induzione del metabolismo di altri farmaci 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.

Tossicità riproduttiva

Negli studi di tossicità riproduttiva negli animali, lamivudina e abacavir hanno mostrato di attraversare la placenta.

Lamivudina non si è dimostrata teratogena negli studi animali ma veniva evidenziato un incremento delle morti embrionali precoci nel coniglio ad esposizioni sistemiche relativamente basse comparabili a quelle ottenute nell'uomo. Un effetto simile non è stato visto nei ratti, anche per esposizioni sistemiche molto alte.

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 un 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 e lamivudina non avevano effetto sulla fertilità maschile e femminile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

magnesio stearato
cellulosa microcristallina
sodio amido glicolato

Rivestimento della compressa:

Opadry Orange YS-1-13065-A contenente:
ipromellosa
titanio biossido
macrogol 400
polisorbato 80
colorante giallo tramonto FCF (E110)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

30 compresse in confezioni contenenti blister bianco opachi (PVC/PVDC-Alluminio/Carta) a prova di bambino.

Confezione multipla contenente 90 (3 confezioni da 30) compresse in confezioni contenenti blister bianco opachi (PVC/PVDC-Alluminio/Carta) a prova di bambino.

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

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/298/002
EU/1/04/298/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 Dicembre 2004
Data dell'ultimo rinnovo: 17 Novembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE (I) RESPONSABILE (I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del (dei) produttore (i)responsabile (i) del rilascio dei lotti

Glaxo Wellcome S.A.,
Avenida de Extremadura 3,
09400 Aranda de Duero Burgos,
Spagna

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2)

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107c (7) della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento di un RMP coincidono, essi devono essere presentati allo stesso tempo.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

L'EU RMP di abacavir (ABC) contenente i medicinali (Ziagen, Kivexa e Trizivir) include il seguente piano di minimizzazione del rischio in relazione alla reazione di ipersensibilità (HSR) ad abacavir che è un rischio importante identificato:

Problemi di sicurezza	Ipersensibilità ad ABC (incluso il rischio di ridotta vigilanza clinica per l'HSR di ABC a seguito dello screening per l'allele HLA-B*5701).
Attività di routine di minimizzazione del rischio	L'RCP europeo fornisce informazioni dettagliate e consigli sull'HSR di ABC.
Attività aggiuntive di minimizzazione del rischio	Obiettivi e razionale: maggior comprensione e consapevolezza dell'HSR di ABC.
	Azioni proposte: fornitura di materiale educativo aggiornato dell'HSR di ABC per gli operatori sanitari nei paesi dove il titolare ha un'autorizzazione all'immissione in commercio per ABC.
	Criteri da utilizzare per verificare il successo dell'attività di minimizzazione del rischio proposta: l'implementazione del programma educativo sarà monitorata da I Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio mediante ispezioni.
	Periodo proposto di revisione: i materiali saranno revisionati annualmente.

Il programma educativo dell'HSR di ABC è in vigore dalla prima autorizzazione di ABC come singolo principio attivo, ZIAGEN (USA Dicembre 1998, EU Luglio 1999).

Elementi chiave inclusi nel materiale educativo per aumentare la comprensione e la consapevolezza dell'HSR di ABC e ampliare le informazioni già incluse nell'attuale RCP europeo approvato:

1. Diagnosi di Reazione di Ipersensibilità ad abacavir

I sintomi principali associati con l'HSR ad ABC sono febbre (~80%), rash (~70%), sintomi gastro intestinali (>50%) come nausea, dolore addominale, vomito e diarrea, malessere generale, affaticamento e cefalea (~50%) e altri sintomi (~30%) come sintomi respiratori, sintomi a livello delle mucose e muscoloscheletrici.

Sulla base di quanto sopra riportato, i pazienti vengono avvertiti di contattare il medico immediatamente per valutare se devono interrompere l'assunzione di abacavir in caso di:

- presenza di rash cutaneo; oppure
- sviluppo di 1 o più sintomi compresi in almeno 2 dei seguenti gruppi:
 - febbre
 - respiro corto, mal di gola o tosse
 - nausea o vomito o diarrea o dolore addominale
 - grave affaticamento o dolorabilità o sensazione di malessere generale

2. Test farmacogenetico

L'allele HLA-B*5701 è l'unico marcatore farmacogenetico identificato che è costantemente associato con la diagnosi clinica di una reazione di HSR di ABC. Tuttavia, alcuni pazienti con una sospetta reazione di ipersensibilità ad ABC possono non avere l'allele HLA-B*5701.

Prima di iniziare la terapia con abacavir, i medici devono fare uno screening per la presenza dell'allele HLA-B*5701. La presenza o meno dell'HLA-B* 5701 deve sempre essere documentata e spiegata al paziente prima di iniziare la terapia. La diagnosi clinica di sospetta reazione di ipersensibilità ad ABC

rimane la base sulla quale adottare una decisione clinica. Lo screening HLA-B*5701 per il rischio di ipersensibilità ad ABC non deve mai sostituirsi alla vigilanza clinica appropriata e alla gestione del paziente negli individui trattati con ABC. Se l'ipersensibilità ad ABC non può essere esclusa, su basi cliniche, ABC deve essere sospeso definitivamente e non deve essere più ripreso indipendentemente dai risultati dello screening dell'allele HLA-B*5701. Lo screening è anche raccomandato prima di iniziare di nuovo abacavir nei pazienti in cui non è nota la presenza dell'allele HLA-B*5701 e che hanno tollerato in precedenza abacavir.

3. Gestione della reazione di ipersensibilità (HSR) ad ABC

Indipendentemente dalla presenza o meno dell'allele HLA-B*5701, i pazienti ai quali è stata diagnosticata una reazione di ipersensibilità devono sospendere immediatamente abacavir. I sintomi possono manifestarsi in ogni momento durante il trattamento con ABC, ma generalmente si manifestano entro le prime 6 settimane di terapia. Il ritardo nella sospensione del trattamento con abacavir dopo l'insorgenza dell'ipersensibilità può provocare una reazione immediata e pericolosa per la vita. Dopo la sospensione di abacavir, i sintomi della reazione devono essere trattati secondo le cure standard locali. La ripresa della terapia può comportare una reazione più rapida e grave, che può risultare fatale, pertanto la ripresa della terapia è controindicata.

4. Casi di studio di ipersensibilità

Il materiale educativo include 3 casi di studio modello per dimostrare differenti situazioni cliniche e la loro gestione.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco