

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kivexa 600 mg/300 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje abacavirum 600 mg (jako abacaviri sulfas) a lamivudinum 300 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: oranžová žlut' (E110) 1,7 mg v jedné tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Oranžové, potahované tablety, upravené do tvaru tobolek, s vyrytým označením GS FC2 na jedné straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Kivexa je indikovaná v kombinaci s jinými antiretroviroty k terapii infekce vyvolané virem lidské imunodeficiencie (HIV) u dospělých, dospívajících a dětí s tělesnou hmotností alespoň 25 kg (viz body 4.4 a 5.1).

U všech pacientů infikovaných HIV, bez ohledu na rasovou příslušnost, se před zahájením léčby abakavirem má provést screeningové vyšetření na přítomnost alely HLA-B\*5701 (viz bod 4.4). Abakavir se nemá podávat pacientům, kteří jsou nositeli alely HLA-B\*5701.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii má zahajovat lékař, který má zkušenosti s léčbou HIV infekce.

#### Dávkování:

*Dospělí, dospívající a děti s tělesnou hmotností alespoň 25 kg:*

Doporučené dávkování přípravku Kivexa je jedna tableta denně.

*Děti s tělesnou hmotností nižší než 25 kg:*

Kivexa nemá být podávána dětem s tělesnou hmotností nižší než 25 kg, vzhledem k tomu, že jde o tabletu s fixní dávkou, kterou nelze snížit.

Kivexa je tabletou s fixní dávkou a nemá být předepsána pacientům, kteří vyžadují úpravu dávkování. Je-li indikováno přerušování terapie jednou z léčivých látek nebo je-li zapotřebí snížit dávku, jsou k dispozici samostatné přípravky obsahující abakavir nebo lamivudin. Lékař se pak má řídit podle jednotlivých souhrnů údajů o těchto přípravcích.

#### Zvláštní skupiny pacientů

*Starší pacienti*

V současnosti nejsou k dispozici farmakokinetické údaje o pacientech starších než 65 let. Doporučuje se, aby pacientům této věkové skupiny byla věnována zvláštní péče s ohledem na věk vázané změny, jako je pokles funkce ledvin a alterace hematologických parametrů.

#### *Porucha funkce ledvin*

Podávání přípravku Kivexa pacientům s clearance kreatininu < 30 ml/min se nedoporučuje (viz bod 5.2). U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. Expozice lamivudinu se však významně zvyšuje u pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce jater*

Abakavir je primárně metabolizován játry. O podávání pacientům se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater nejsou dostupné žádné klinické údaje, proto se u těchto pacientů nedoporučuje abakavir podávat, s výjimkou stavů, kde je jeho podání považováno za nezbytné. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater jater (Child-Pugh skóre 5-6) je nutné pečlivé sledování včetně monitorování plazmatické hladiny abakaviru, je-li proveditelné (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Kivexa u dětí s tělesnou hmotností nižší než 25 kg nebyly dosud stanoveny.

Dosud dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale pro dávkování nelze učinit žádné doporučení.

#### Způsob podání

Perorální podání

Přípravek Kivexa lze užívat jak nalačno, tak s jídlem.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Viz body 4.4 a 4.8.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

V tomto bodu jsou zahrnuta zvláštní upozornění a bezpečnostní opatření týkající se abakaviru a lamivudinu. K přípravku Kivexa se nevztahují jiná doplňková bezpečnostní opatření ani zvláštní upozornění.

Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

#### ***Hypersenzitivní reakce*** (viz též bod 4.8)

Abakavir je spojen s rizikem hypersenzitivních reakcí (HSR) (viz bod 4.8) charakterizovaných horečkou a/nebo vyrážkou s dalšími příznaky ukazujícími na multiorgánové postižení. Některé HSR pozorované u abakaviru byly život ohrožující a ve vzácných případech fatální, pokud nebyly náležitě léčeny.

Riziko HSR způsobených abakavirem se vyskytuje zejména u pacientů, kteří mají pozitivní test na alelu HLA-B\*5701. Nicméně u pacientů, kteří tuto alelu nemají, byly HSR na abakavir hlášeny, avšak s nižší frekvencí.

Proto je nutno dodržet následující:

- Před zahájením léčby je nutno vždy dokumentovat stav HLA-B\*5701.
- Léčba přípravkem Kivexa se nikdy nesmí zahájit u pacientů s pozitivním stavem HLA-B\*5701 ani u pacientů s negativním stavem HLA-B\*5701, u nichž bylo podezření na HSR způsobené abakavirem při předchozím léčebném režimu obsahujícím abakavir (např. Ziagen, Trizivir, Triumeq).
- **Léčbu přípravkem Kivexa je nutno okamžitě ukončit** i v nepřítomnosti alely HLA-B\*5701, je-li podezření na HSR. Odložení ukončení léčby přípravkem Kivexa po nástupu hypersenzitivity může vést k život ohrožující reakci.
- Po ukončení léčby přípravkem Kivexa z důvodu podezření na HSR se **již nikdy nesmí znovu podat Kivexa ani jiný léčivý přípravek obsahující abakavir** (např. Ziagen, Trizivir, Triumeq).
- Nové zahájení podávání přípravků obsahujících abakavir po podezření na HSR způsobené abakavirem může vést k okamžitému návratu příznaků během hodin. Tento nový nástup je většinou mnohem závažnější než původní příznaky a může zahrnovat život ohrožující hypotenzi a úmrtí.
- Aby se zabránilo novému zahájení léčby abakavirem, je nutno poučit pacienty, u nichž se objevilo podezření na HSR, aby zlikvidovali všechny zbývající tablety přípravku Kivexa.
- Klinický popis HSR způsobených abakavirem

HSR na abakavir byly dobře charakterizovány během klinických studií i postmarketingového používání. Příznaky se obvykle objevují během prvních šesti týdnů (medián doby do nástupu je 11 dní) po zahájení léčby abakavirem, **tyto reakce se však mohou objevit kdykoli během léčby.**

Téměř všechny HSR na abakavir zahrnují horečku a/nebo vyrážku. Další známky a příznaky, které byly pozorovány jako součást HSR, jsou detailně popsány v bodu 4.8 (Popis vybraných nežádoucích účinků), včetně respiračních a gastrointestinálních příznaků. Důležité je, že tyto příznaky **mohou vést k chybné diagnóze, kdy HSR může být mylně pokládána za respirační onemocnění (pneumonii, bronchitidu, faryngitidu) nebo gastroenteritidu.**

Tyto příznaky spojené s HSR se při pokračující léčbě zhoršují a mohou být život ohrožující. Po zastavení podávání abakaviru tyto příznaky obvykle ustoupí.

- Vzácně se u pacientů, kteří přerušili léčbu kvůli jiným příznakům než HSR, po novém zahájení léčby abakavirem během hodin také vyskytly život ohrožující reakce (viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků). Nové zahájení léčby abakavirem u těchto pacientů musí být provedeno v prostředí, kde je okamžitě dostupná lékařská péče.

### Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

### Pankreatitida

Byl hlášen výskyt pankreatitidy, avšak příčinný vztah s léčbou lamivudinem a abakavirem je nejistý.

### Riziko virologického selhání

- Kombinovaná nukleosidová léčba trojkombinací: Když byl abakavir s lamivudinem kombinován s tenofovir-disoproxylo-fumarátem v dávkovacím režimu jednou denně, byl hlášen vysoký výskyt virologického selhání a vznik rezistence v časném stadiu.
- Riziko virologického selhání při léčbě přípravkem Kivexa by mohlo být vyšší než v případě, kdy jsou při léčbě použity jiné terapeutické možnosti (viz bod 5.1).

### Porucha funkce jater

U pacientů s významnou poruchou funkce jater nebyly bezpečnost a účinnost přípravku Kivexa zkoumány. Kivexa se nedoporučuje u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti s již dříve existující poruchou funkce jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, mají v průběhu kombinované antiretrovirové léčby zvýšenou frekvenci výskytu poruch jaterních funkcí, a mají proto být pravidelně sledováni podle standardních požadavků. Je-li u těchto pacientů prokázáno zhoršování jaterního onemocnění, musí být zváženo přerušení nebo ukončení léčby.

### Pacienti současně infikovaní chronickou hepatitidou B nebo C

Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C léčení kombinovanými antiretrovirovými mají zvýšené riziko výskytu těžkých a potenciálně smrtících jaterních nežádoucích účinků. V případě současné antivirové léčby hepatitidy B nebo C prostudujte rovněž příslušné souhrny údajů o přípravcích.

Je-li lamivudin použit současně k léčbě infekce HIV a virem hepatitidy B (HBV), lze další informace týkající se použití lamivudinu k léčbě hepatitidy B najít v „souhrnu údajů o přípravku“ pro přípravky obsahující lamivudin, které jsou určeny k léčbě HBV.

Zastaví-li se podávání přípravku Kivexa pacientům současně nakaženým HBV, doporučuje se pak pravidelné vyšetření laboratorních indikátorů funkce jater a markerů replikace HBV, jelikož ukončení podávání lamivudinu může vyvolat akutní exacerbaci hepatitidy (viz souhrn údajů o přípravku pro přípravky obsahující lamivudin, které jsou určeny k léčbě HBV).

### Mitochondriální dysfunkce po expozici *in utero*

Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci, což je nejvýraznější u stavudinu, didanosinu a zidovudinu. Existují zprávy o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analogů nukleosidů; ty se hlavně týkaly léčby s režimy zahrnujícími zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anémie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktátemie, hyperlipazemie). Tyto účinky byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny i některé neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou neurologické poruchy přechodné nebo stálé. Tato zjištění mají být zvážena u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení analogů nukleosidů nebo nukleotidů a které má závažné klinické nálezy neznámé etiologie, zvláště neurologické. Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení užívat antiretrovirovou léčbu u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

### Syndrom imunitní reaktivace

Při zavedení kombinované antiretrovirové léčby (CART) se u pacientů s infekcí HIV a závažnou imunitní nedostatečností může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců od zahájení CART. Jednalo se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo lokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou patogenem *Pneumocystis jiroveci* (často označovanou jako PCP). Jakékoli příznaky zánětu by měly být vyhodnoceny a v případě potřeby zahájena léčba. V souvislosti s imunitní reaktivací byly hlášeny také autoimunitní poruchy (jako je

Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do jejich výskytu je však více variabilní, tyto případy se mohou objevit až po mnoha měsících od zahájení léčby.

### Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

### Oportunní infekce

Pacienty je nutné upozornit na to, že užívání přípravku Kivexa ani žádného jiného antiretrovirového léčiva nevyлéčí infekci HIV úplně a že se u nich přesto mohou vyvinout oportunní infekce a jiné komplikace infekce HIV. Pacienti proto musí zůstat pod pečlivým klinickým dohledem lékařů majících zkušenosti s léčením těchto nemocí spojených s infekcí HIV.

### Infarkt myokardu

Observační studie prokázaly spojitost mezi infarktem myokardu a užíváním abakaviru. Tyto studie byly prováděny hlavně u pacientů, kteří již byli dříve léčeni antiretrovirovými léky. Data z klinických studií ukázala omezené počty výskytu infarktu myokardu a nemohla vyloučit malé zvýšení rizika. V souhrnu vykazují dostupné údaje z pozorovaných kohort a randomizovaných studií některé nesrovnalosti, takže nemohou potvrdit ani vyloučit příčinnou souvislost mezi léčbou abakavirem a rizikem vzniku infarktu myokardu. Doposud není určen biologický mechanismus, který by vysvětlil potenciální zvýšení rizika. Při předepisování přípravku Kivexa by měla být učiněna opatření s cílem minimalizovat všechny modifikovatelné rizikové faktory (např. kouření, hypertenze a hyperlipidemie).

Podávání u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin

U pacientů s clearance kreatininu mezi 30 a 49 ml/min užívajících přípravek Kivexa, může dojít k 1,6 až 3,3násobně vyšší expozici lamivudinu (AUC) než u pacientů s clearance kreatininu  $\geq 50$  ml/min. Nejsou k dispozici žádné bezpečnostní údaje z randomizovaných kontrolovaných studií porovnávajících přípravek Kivexa s jednotlivými složkami u pacientů s clearance kreatininu mezi 30 a 49 ml/min, kteří dostávali lamivudin v upravené dávce. V původních registračních studiích pro lamivudin v kombinaci se zidovudinem byly vyšší expozice lamivudinu spojeny s vyšší mírou hematologických toxicit (neutropenie a anémie), i když u  $< 1$  % pacientů došlo k přerušení léčby kvůli neutropenii nebo anémii. Mohou se vyskytnout další nežádoucí účinky související s lamivudinem (jako jsou gastrointestinální a jaterní poruchy).

Pacienti s trvalou clearance kreatininu mezi 30 a 49 ml/min, kteří dostávají přípravek Kivexa, mají být sledováni ohledně nežádoucích účinků souvisejících s lamivudinem, zejména hematologických toxicit. Pokud se vyvine nová nebo zhorší stávající neutropenie nebo anémie, doporučuje se upravit dávku lamivudinu (podle souhrnu údajů o přípravku pro lamivudin), čehož nelze dosáhnout pomocí přípravku Kivexa. Pokud je indikována úprava dávky lamivudinu, je třeba léčbu přípravkem Kivexa ukončit a k nastavení léčebného režimu použít léčivé přípravky obsahující jednotlivé složky.

### Lékové interakce

Přípravek Kivexa nemá být užíván s žádnými jinými přípravky obsahujícími lamivudin, ani s přípravky obsahujícími emtricitabin.

Kombinace lamivudinu s kladribinem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

### Pomocné látky

Kivexa obsahuje azobarvivo oranžovou žlut, které může způsobovat alergické reakce.

Kivexa obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Protože Kivexa obsahuje abakavir a lamivudin, může se při aplikaci přípravku Kivexa vyskytnout kterákoli z interakcí identifikovaných pro samotný abakavir nebo lamivudin. Klinické studie neprokázaly klinicky signifikantní interakce mezi abakavirem a lamivudinem.

Abakavir je metabolizován enzymy UDP-glukuronyltransferázy (UGT) a alkoholdehydrogenázou, současné podávání s induktory nebo inhibitory enzymů UGT nebo s látkami odbourávanými alkoholdehydrogenázou proto může ovlivnit expozici abakaviru. Lamivudin je vylučován renálně. Aktivní renální sekrece lamivudinu do moči je zprostředkována organickými kationtovými přenašeči (OKP), současné podávání lamivudinu s inhibitory OKP proto může zvýšit expozici lamivudinu.

Abakavir a lamivudin nejsou významně metabolizovány enzymy cytochromu P450 (jako CYP3A4, CYP2C9 nebo CYP2D6), ani neindukují tento enzymový systém. Lamivudin neinhibuje enzymy cytochromu P450. Abakavir vykazuje omezený potenciál k inhibici metabolismu zprostředkovaného enzymem CYP3A4 a bylo prokázáno, že *in vitro* neinhibuje enzymy CYP2C9 ani CYP 2D6. Studie *in vitro* prokázaly, že abakavir má potenciál inhibovat cytochrom P450 1A1 (CYP1A1). Proto je potenciál k lékovým interakcím s antiretrovirovými inhibitory proteáz a s jinými léčivými metabolizovanými hlavními enzymy cytochromu P450 malý.

Kivexa se nesmí užívat s jinými léčivými přípravky obsahujícími lamivudin (viz bod 4.4).

Následující seznam by neměl být považován za vyčerpávající výčet, ale za zástupce jednotlivých studovaných skupin.

Léčiva podle terapeutické oblasti	Interakce Střední geometrická změna (%) (možný mechanismus)	Doporučení týkající se současného podávání
<b>ANTIRETROVIROVÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY</b>		
Didanosin/abakavir	Interakce nebyly studovány.	Úprava dávky není nutná.
Didanosin/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
Zidovudin/abakavir	Interakce nebyly studovány.	
Zidovudin/lamivudin Zidovudin 300 mg jednotlivá dávka Lamivudin 150 mg jednotlivá dávka	Lamivudin: AUC ↔ Zidovudin: AUC ↔	
Emtricitabin/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	Vzhledem k podobnostem se Kivexa nemá podávat současně s jinými analogy cytidinu, jako je emtricitabin.
<b>ANTIINFECTIVA</b>		
Trimethoprim/sulfamethoxazol (kotrimoxazol)/abakavir	Interakce nebyly studovány.	Úprava dávky přípravku Kivexa není nutná.

Trimethoprim/sulfamethoxazol (kotrimoxazol)/lamivudin (160 mg/800 mg jednou denně 5 dní/300 mg jednotlivá dávka)	Lamivudin: AUC ↑ 40 % Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔ (inhibice organických kationtových přenašečů)	V případě současného podávání s kotrimoxazolem musí být pacienti klinicky sledováni. Vysoké dávky trimethoprimu/sulfamethoxazolu k léčbě pneumonie způsobené <i>Pneumocystis jiroveci</i> (PCP) a toxoplazmózy nebyly studovány a nemají být používány.
<b>ANTITUBERKULOTIKA</b>		
Rifampicin/abakavir	Interakce nebyly studovány.  Je možné mírné snížení koncentrací abakaviru v plazmě způsobené indukcí UGT.	Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro doporučení úpravy dávky.
Rifampicin/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
<b>ANTIKONVULZIVA</b>		
Fenobarbital/abakavir	Interakce nebyly studovány.  Je možné mírné snížení koncentrací abakaviru v plazmě způsobené indukcí UGT.	Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro doporučení úpravy dávky.
Fenobarbital/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
Fenytoin/abakavir	Interakce nebyly studovány.  Je možné mírné snížení koncentrací abakaviru v plazmě způsobené indukcí UGT.	Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro doporučení úpravy dávky.  Je zapotřebí monitorovat koncentrace fenytoinu.
Fenytoin/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
<b>ANTIHIISTAMINIKA (ANTAGONISTĚ H<sub>2</sub> HISTAMINOVÉHO RECEPTORU)</b>		
Ranitidin/abakavir	Interakce nebyly studovány.	Úprava dávky není nutná.
Ranitidin/lamivudin	Interakce nebyly studovány.  Klinicky významné interakce jsou nepravděpodobné. Ranitidin je pouze částečně vylučován prostřednictvím systému renálních organických kationtových přenašečů.	
Cimetidin/abakavir	Interakce nebyly studovány.	Úprava dávky není nutná.
Cimetidin/lamivudin	Interakce nebyly studovány.  Klinicky významné interakce jsou nepravděpodobné. Cimetidin je pouze částečně vylučován prostřednictvím systému renálních organických kationtových přenašečů.	
<b>CYTOTOXICKÁ LÉČIVA</b>		
Kladribin/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	Z tohoto důvodu se současné podávání lamivudinu

	Lamivudin <i>in vitro</i> inhibuje intracelulární fosforylaci kladribinu, což vede k potenciálnímu riziku ztráty účinnosti kladribinu v případě léčby kombinací těchto látek. Také některá klinická zjištění ukazují na možnou interakci mezi lamivudinem a kladribinem.	a kladribinu nedoporučuje (viz bod 4.4).
<b>OPIOIDY</b>		
Methadon/abakavir (40 až 90 mg jednou denně 14 dní/600 mg jednotlivá dávka, poté 600 mg dvakrát denně 14 dní)	Abakavir: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓ 35 %  Methadon: CL/F ↑ 22 %	Úprava dávky přípravku Kivexa není zapotřebí.  U většiny pacientů není potřeba úpravy dávky pravděpodobná, v některých případech však může být zapotřebí nová titrace methadonu.
Methadon/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
<b>RETINOIDY</b>		
Deriváty retinolu (např. isotretinoin)/abakavir	Interakce nebyly studovány.  Jsou možné interakce dané běžnou eliminací prostřednictvím alkoholdehydrogenázy.	Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro doporučení úpravy dávky.
Deriváty retinolu (např. isotretinoin)/lamivudin Nejsou studie lékových interakcí	Interakce nebyly studovány.	
<b>RŮZNÉ</b>		
Ethanol/abakavir (0,7 g/kg jednotlivá dávka/600 mg jednotlivá dávka)	Abakavir: AUC ↑ 41 % Ethanol: AUC ↔  (inhibice alkoholdehydrogenázy)	Úprava dávky není nutná.
Ethanol/lamivudin	Interakce nebyly studovány.	
Roztok sorbitolu (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g)/lamivudin	Jednorázová dávka 300 mg lamivudinu ve formě perorálního roztoku  Lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C <sub>max</sub> ↓ 28 %; 52 %, 55 %	Je-li to možné, vyvarovat se chronického současného podávání přípravku Kivexa s léčivými přípravky obsahujícími sorbitol nebo jiné osmoticky působící polyalkoholy nebo monosacharidové alkoholy (např. xylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Nelze-li se vyhnout chronickému současnému podávání, zvážit častější monitorování virové nálože HIV-1.
Riocigvát/abakavir	Riocigvát ↑  <i>In vitro</i> inhibuje abakavir CYP1A1. Souběžné podání jednorázové dávky riocigvátu (0,5 mg) pacientům s HIV, kteří dostávali kombinaci	Může být nutné snížit dávku riocigvátu. Doporučení pro dávkování naleznete v informaci o preskripci riocigvátu.



	abakaviru/dolutegraviru/lamivudinu (600 mg/50 mg/300 mg jednou denně) vedlo k přibližně trojnásobně vyšší AUC <sub>(0-∞)</sub> riocigvátu ve srovnání s historickou AUC <sub>(0-∞)</sub> riocigvátu hlášenou u zdravých pacientů.	
--	---	--

Zkratky: ↑ = zvýšení; ↓ = snížení; ↔ = žádná významná změna; AUC = plocha pod křivkou grafu koncentrace versus čas, C<sub>max</sub> = maximální zaznamenaná koncentrace; CL/F = zdánlivá perorální clearance

### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Obecným pravidlem je, že při rozhodování o podání antiretrovirových přípravků k léčbě infekce virem HIV u těhotných žen a následnému omezení rizika vertikálního přenosu na novorozence mají být zváženy údaje získané ze studií na zvířatech, stejně jako klinické zkušenosti u těhotných žen. O použití přípravku Kivexa v těhotenství nejsou k dispozici žádné údaje.

Studie s abakavirem u zvířat ukázaly na toxicitu pro vyvíjející se embryo a plod u potkanů, nikoli však u králíků. Studie s lamivudinem u zvířat ukázaly na zvýšená úmrtí v raném embryonálním stadiu u králíků, nikoli však u potkanů (viz bod 5.3).

Léčivé látky obsažené v přípravku Kivexa mohou inhibovat replikaci buněčné DNA a na zvířecích modelech byla prokázána kancerogenita abakaviru (viz bod 5.3). Klinický význam těchto zjištění není znám. U člověka byl prokázán placentární přestup abakaviru a lamivudinu.

Více než 800 výsledků z expozice v průběhu prvního trimestru a více než 1 000 výsledků z expozice v průběhu druhého a třetího trimestru u těhotných žen nenaznačují malformativní vliv abakaviru na plod/novorozence. Více než 1 000 výsledků z expozice v průběhu prvního trimestru a více než 1 000 výsledků z expozice v průběhu druhého a třetího trimestru u těhotných žen nenaznačují malformativní vliv lamivudinu na plod/novorozence. O užití přípravku Kivexa v těhotenství nejsou dostupné údaje, na základě těchto údajů však není riziko malformací u člověka pravděpodobné.

U pacientek infikovaných hepatitidou a zároveň léčených přípravkem obsahujícím lamivudin, jako je Kivexa, které v průběhu léčby otěhotní, musí být věnována pozornost možnosti opětovného propuknutí hepatitidy po vysazení lamivudinu.

### *Mitochondriální dysfunkce*

Bylo prokázáno jak *in vitro*, tak *in vivo*, že nukleosidové a nukleotidové analogy způsobují poškození mitochondrií různého stupně. Existují údaje o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analogů nukleosidů (viz bod 4.4).

### Kojení

Abakavir a jeho metabolity jsou vylučovány do mléka potkaních samic. Abakavir se vylučuje také do mateřského mléka.

Na základě výsledků od více než 200 párů matka/dítě léčených na HIV jsou koncentrace lamivudinu v séru u kojených dětí matek léčených na HIV infekci velmi nízké (< 4 % maternálních koncentrací v séru) a progresivně se snižují až na nedetekovatelné hladiny, když kojené děti dosáhnou 24 týdnů

věku. O bezpečnosti podání abakaviru a lamivudinu kojencům mladším než tři měsíce nejsou dostupné žádné údaje.

Doporučuje se, aby ženy infikované HIV své děti vůbec nekojily, aby se zabránilo přenosu HIV.

### Fertilita

Studie se zvířaty prokázaly, že ani abakavir ani lamivudin nemají vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Při posuzování pacientovy způsobilosti k řízení vozidel nebo k obsluze strojů je třeba mít na zřeteli klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků přípravku Kivexa.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrnný bezpečnostní profil

Hlášené nežádoucí reakce přípravku Kivexa byly shodné se známými bezpečnostními profily abakaviru a lamivudinu podávaných separátně. U mnohých těchto nežádoucích reakcí není jasné, zda souvisejí s dotyčnou léčivou látkou nebo s jinými léčivými přípravky používanými k léčbě onemocnění HIV nebo zda jsou způsobeny vlastním chorobným procesem.

Mnoho nežádoucích účinků uvedených v tabulce níže se vyskytuje často u pacientů s hypersenzitivitou k abakaviru (nauzea, zvracení, průjem, horečka, letargie, vyrážka). Proto je u pacientů s těmito příznaky nutno podrobně hodnotit přítomnost hypersenzitivní reakce (viz bod 4.4). Velmi vzácně byly hlášeny případy erythema multiforme, Stevens-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy, při kterých nemohla být vyloučena hypersenzitivita k abakaviru. V těchto případech je nutno podávání přípravků obsahujících abakavir trvale ukončit.

### Nežádoucí účinky v tabulce

Nežádoucí reakce, které jsou považovány za přinejmenším pravděpodobně související s abakavirem nebo lamivudinem, jsou uvedeny níže podle orgánových systémů, orgánových tříd a frekvence výskytu. Četnost je definována jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ).

<b>Orgánový systém</b>	<b>Abakavir</b>	<b>Lamivudin</b>
Poruchy krve a lymfatického systému		<i>Méně časté:</i> neutropenie a anemie (obě někdy těžké), trombocytopenie. <i>Velmi vzácné:</i> samostatná aplazie erytrocytů.
Poruchy imunitního systému	<i>Časté:</i> hypersenzitivita.	
Poruchy metabolismu a výživy	<i>Časté:</i> nechutenství. <i>Velmi vzácné:</i> laktátová acidóza.	<i>Velmi vzácné:</i> laktátová acidóza.
Poruchy nervového systému	<i>Časté:</i> bolest hlavy.	<i>Časté:</i> bolest hlavy, nespavost. <i>Velmi vzácné:</i> byly hlášeny případy periferní neuropatie (nebo parestézie).
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		<i>Časté:</i> kašel, nosní symptomy.
Gastrointestinální poruchy	<i>Časté:</i> nauzea, zvracení, průjem. <i>Vzácné:</i> byl hlášen výskyt pankreatitidy, avšak přímá	<i>Časté:</i> nauzea, zvracení, abdominální bolest nebo křeče, průjem.

	souvislost s léčbou abakavirem je nepravděpodobná.	<i>Vzácné:</i> zvýšení hladin amyláz v séru. Byl hlášen výskyt pankreatitidy.
Poruchy jater a žlučových cest		<i>Méně časté:</i> přechodné zvýšení jaterních enzymů (AST, ALT). <i>Vzácné:</i> hepatitida.
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<i>Časté:</i> kopřivka (bez systémových projevů). <i>Velmi vzácné:</i> erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza.	<i>Časté:</i> kopřivka, alopecie. <i>Vzácné:</i> angioedém.
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		<i>Časté:</i> artralgie, svalové poruchy. <i>Vzácné:</i> rhabdomyolýza.
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Časté:</i> horečka, letargie, únava.	<i>Časté:</i> únava, malátnost, horečka.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### Hypersenzitivita na abakavir

Známky a příznaky této HSR jsou uvedeny níže. Byly zjištěny buď v klinických studiích nebo po uvedení na trh. Příznaky hlášené u alespoň 10 % pacientů s hypersenzitivní reakcí jsou uvedeny tučně.

Téměř u všech pacientů s vývojem hypersenzitivní reakce se objeví horečka a/nebo vyrážka (obvykle makulopapulární nebo urtikariální) jako součást syndromu, vyskytly se však i reakce bez vyrážky nebo horečky. Další klíčové příznaky zahrnují gastrointestinální, respirační nebo celkové příznaky, jako je letargie a malátnost.

<i>Kůže</i>	<b>Vyrážka</b> (obvykle makulopapulární nebo urtikariální)
<i>Gastrointestinální ústrojí</i>	<b>Nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha</b> , ulcerace v ústech
<i>Respirační ústrojí</i>	<b>Dyspnoe, kašel</b> , bolest v krku, syndrom respirační tísně (šoková plíce) u dospělých, respirační selhání
<i>Varia</i>	<b>Horečka, letargie, malátnost</b> , otoky, lymfadenopatie, hypotenze, konjunktivitida, anafylaxe
<i>Neurologické/psychiatrické</i>	<b>Bolest hlavy</b> , parestezie
<i>Hematologické</i>	Lymfopenie
<i>Játra/slinivka břišní</i>	<b>Zvýšené hodnoty funkčních jaterních testů</b> , hepatitida, selhání jater
<i>Muskuloskeletální</i>	<b>Myalgie</b> , vzácně myolýza, artralgie, zvýšení kreatinfosfokinázy
<i>Urologické</i>	Zvýšení kreatininu, selhání ledvin

Příznaky spojené s touto HSR se zhoršují s pokračující léčbou a mohou být život ohrožující, ve vzácných případech byly i fatální.

Nové zahájení podávání abakaviru po HSR na abakavir vede k okamžitému návratu příznaků během hodin. Tato rekurence HSR je obvykle mnohem závažnější než původní výskyt a může zahrnovat život ohrožující hypotenzi a úmrtí. Podobné reakce se občas vyskytly i po novém zahájení podávání

abakaviru u pacientů, kteří měli před ukončením podávání abakaviru pouze jeden z klíčových příznaků hypersenzitivity (viz výše); při velmi vzácných příležitostech byly pozorovány u pacientů, kteří obnovili léčbu bez jakýchkoli předchozích příznaků (tj. pacientů dosud považovaných za tolerující abakavir).

#### *Metabolické parametry*

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

#### *Syndrom imunitní reaktivity*

U pacientů infikovaných HIV se závažnou imunitní deficiencí v době zahájení kombinované antiretrovirové léčby se mohou objevit zánětlivé reakce až asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. V souvislosti s imunitní reaktivací byly hlášeny také autoimunitní poruchy (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do jejich výskytu je však více variabilní, mohou se objevit až po mnoha měsících od zahájení léčby (viz bod 4.4).

#### *Osteonekróza*

Byly hlášeny případy osteonekrózy, zejména u pacientů s celkově známými riziky, s pokročilým onemocněním HIV nebo dlouhodobou expozicí CART. Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

#### *Pediatriká populace*

Databáze bezpečnostních údajů podporujících dávkování jednou denně u pediatrických pacientů pochází ze studie ARROW (COL105677), v níž 669 pediatrických pacientů infikovaných HIV-1 (ve věku od 12 měsíců do ≤ 17 let) dostávalo abakavir a lamivudin buď jednou nebo dvakrát denně (viz bod 5.1). Z této populace 104 dětských pacientů infikovaných HIV-1 s tělesnou hmotností alespoň 25 kg dostávalo abakavir a lamivudin jako přípravek Kivexa jednou denně. U dětských pacientů dostávajících dávku jednou nebo dvakrát denně nebyly identifikovány žádné další bezpečnostní signály ve srovnání s dospělými.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Po akutním předávkování abakavirem nebo lamivudinem nebyly identifikovány žádné jiné specifické příznaky nebo známky, než které jsou uvedeny mezi nežádoucími účinky.

Dojde-li k předávkování, je nutné pacienta sledovat se zaměřením na známky toxicity (viz bod 4.8) a v případě potřeby aplikovat standardní podpůrnou léčbu. Jelikož lamivudin je dialyzovatelný, mohla by se v terapii předávkování použít kontinuální hemodialýza, i když to nebylo studováno. Není známo, zda lze abakavir odstranit peritoneální dialýzou nebo hemodialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, antivirotika k léčbě infekce HIV, kombinace, ATC kód: J05AR02.

*Mechanismus účinku:* Abakavir a lamivudin jsou nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI) a jsou silně účinnými selektivními inhibitory replikace HIV-1 a HIV-2 (LAV2 a EHO). Oba, jak abakavir, tak lamivudin, jsou postupně metabolizovány intracelulárními kinázami na odpovídající

5'-trifosfát (TP). Lamivudin-TP a karbovir-TP (aktivní trifosfátová forma abakaviru) jsou substráty a kompetitivními inhibitory HIV-reverzní transkriptázy (RT). Hlavní protivirová účinnost těchto léčiv ovšem spočívá v inkorporaci jejich monofosfátové formy do řetězce virové DNA, což vede k ukončení tohoto řetězce. Trifosfátové formy abakaviru a lamivudinu vykazují významně nižší afinitu k DNA-polymerázám hostitelských buněk.

*In vitro* nebyl pozorován antagonistický účinek lamivudinu a jiných antiretrovirotik (testované látky: didanosin, nevirapin a zidovudin). Antivirový účinek abakaviru v buněčné kultuře nebyl antagonizován kombinací s nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI) didanosinem, emtricitabinem, stavudinem, tenofovirem nebo zidovudinem, s nenukleosidovým inhibitorem reverzní transkriptázy (NNRTI) nevirapinem, nebo s inhibitorem proteázy (PI) amprenavirem.

#### Antivirové působení *in vitro*

Bylo prokázáno, že abakavir i lamivudin inhibují replikaci laboratorních kmenů a klinických izolátů HIV v mnoha typech buněk, včetně transformovaných T-buněčných linií, linií odvozených od monocytů/makrofágů a primárních kultur aktivovaných lymfocytů z periferní krve a monocytů/makrofágů. Koncentrace léčiva nutná k ovlivnění virové replikace z 50 % ( $EC_{50}$ ) nebo 50% inhibiční koncentrace ( $IC_{50}$ ) se liší podle viru a typu hostitelské buňky.

Průměrné hodnoty  $EC_{50}$  abakaviru byly pro laboratorní kmeny HIV-1IIIIB a HIV-1HXB2 v rozmezí 1,4 až 5,8  $\mu\text{M}$ . Střední nebo průměrné hodnoty  $EC_{50}$  lamivudinu byly pro laboratorní kmeny HIV-1 v rozmezí 0,007 až 2,3  $\mu\text{M}$ . Pro laboratorní kmeny HIV-2 (LAV2 a EHO) byly průměrné hodnoty  $EC_{50}$  abakaviru v rozmezí 1,57 až 7,5  $\mu\text{M}$  a průměrné hodnoty  $EC_{50}$  lamivudinu v rozmezí 0,16 až 0,51  $\mu\text{M}$ .

Hodnoty  $EC_{50}$  abakaviru byly pro subtypy HIV-1 skupiny M (A-G) v rozmezí 0,002 až 1,179  $\mu\text{M}$ , pro subtypy skupiny O v rozmezí 0,022 až 1,21  $\mu\text{M}$  a pro izoláty HIV-2 v rozmezí 0,024 až 0,49  $\mu\text{M}$ . V mononukleárních buňkách v periferní krvi byly hodnoty  $EC_{50}$  lamivudinu pro HIV-1 subtypy (A-G) v rozmezí 0,001 až 0,170  $\mu\text{M}$ , pro subtypy skupiny O byly tyto hodnoty v rozmezí 0,030 až 0,160  $\mu\text{M}$  a pro izoláty HIV-2 v rozmezí 0,002 až 0,120  $\mu\text{M}$ .

Vzorky HIV-1 odebrané před zahájením léčby u dosud neléčených pacientů bez substituce aminokyselin související s rezistencí byly hodnoceny s využitím multicyklického testu Virco Antivirogram<sup>TM</sup> (n = 92 z COL40263) nebo s využitím jednocyklového testu Monogram Biosciences PhenoSense<sup>TM</sup> (n = 138 z ESS30009). Pomocí těchto testů byly stanoveny střední hodnoty  $EC_{50}$  abakaviru 0,912  $\mu\text{M}$  (rozmezí 0,493 až 5,017  $\mu\text{M}$ ) a 1,26  $\mu\text{M}$  (rozmezí 0,72 až 1,91  $\mu\text{M}$ ) a střední hodnoty  $EC_{50}$  lamivudinu 0,429  $\mu\text{M}$  (rozmezí 0,200 až 2,007  $\mu\text{M}$ ) a 2,38  $\mu\text{M}$  (1,37 až 3,68  $\mu\text{M}$ ).

Fenotypové analýzy citlivosti klinických izolátů získaných od pacientů dosud neléčených antiretrovirotiky se subtypy viru HIV-1 skupiny M, non-B subtypu provedené ve třech studiích ukázaly, že všechny viry byly plně citlivé jak na abakavir tak na lamivudin; jedna studie byla provedena se 104 izoláty zahrnujícími subtypy A a A1 (n = 26), C (n = 1), D (n = 66) a cirkulující rekombinantní formy (CRF) AD (n = 9), CD (n = 1) a komplexní rekombinant jednotlivých subtypů, cpx (n = 1), druhá studie byla provedena s 18 izoláty zahrnujícími subtyp G (n = 14) a CRF AG (n = 4) z Nigérie a třetí studie byla provedena se 6 izoláty (n = 4 CRF AG, n = 1 A a n = 1 nestanoveno) z Abidžanu (Pobřeží slonoviny).

Izoláty HIV-1 (CRF01 AE, n = 12; CRF02 AG, n = 12 a subtyp C nebo CRF AC, n = 13) získané od 37 neléčených pacientů z Afriky a Asie byly citlivé na abakavir (při  $IC_{50}$  je změna 2,5násobně menší) a na lamivudin (při  $IC_{50}$  je změna 3,0násobně menší), s výjimkou dvou izolátů CRF02 AG, u kterých byla změna 2,9 a 3,4násobně menší pro abakavir. Izoláty skupiny O od pacientů dosud neléčených antiretrovirotiky testované na účinnost lamivudinu byly vysoce citlivé.

Kombinace abakaviru a lamivudinu prokázala v buněčné kultuře antivirovou účinnost proti izolátům non-B subtypu a proti izolátům HIV-2 stejnou antivirovou účinnost jako proti izolátům subtypu B.

## Rezistence

### *Rezistence in vivo*

Izoláty HIV-1 rezistentní na abakavir byly vybrány *in vitro* z divokého kmene HIV-1 (HXB2) a jsou spojeny se specifickými změnami genotypu v oblasti RT kodonu (kodony M184V, K65R, L74V a Y115). Mutace M184V byla selektována jako první a vedla ke dvojnásobnému zvýšení IC<sub>50</sub>. Postupné pasážování při vzrůstající koncentraci léčiva vedlo k selekci dvojitých RT mutantů 65R/184V a 74V/184V nebo trojitých RT mutantů 74V/115Y/184V. Dvě mutace vedly k 7 až 8násobné změně citlivosti na abakavir a kombinace tří mutací vedly k více než 8násobné změně citlivosti. Pasážování klinických izolátů RTMC rezistentních na zidovudin vedlo rovněž k selekci mutace 184V.

Při rezistenci HIV-1 k lamivudinu dochází ke změně aminokyseliny M184I, nebo mnohem častěji M184V, v blízkosti aktivního místa virové RT. Pasážování HIV-1 (HXB2) při vzrůstající koncentraci 3TC vedlo ke značnému (> 100 až > 500násobnému) nárůstu virů rezistentních na lamivudin a velmi rychle byla selektována mutace RT M184I nebo V. IC<sub>50</sub> pro divoký typ HXB2 je 0,24 až 0,6 μM, zatímco IC<sub>50</sub> pro HXB2 s mutací M184V je > 100 až 500 μM.

### Antivirová léčba podle genotypové/fenotypové rezistence

#### *In vivo rezistence (léčba pacientů dosud neléčených antiretrovirovými)*

M184V nebo M184I varianty vznikají u pacientů infikovaných HIV-1 léčených antiretrovirovými v režimu obsahujícím lamivudin.

Izoláty od většiny pacientů s virologickým selháním v režimu obsahujícím abakavir v pivotních klinických studiích prokázaly buď to, že ke změnám výchozích hodnot v souvislosti s NRTI nedošlo (45 %), nebo došlo pouze k selekci M184V nebo M184I (45 %). Celková selekční četnost výskytu M184V nebo M184I byla vysoká (54 %) a méně častá byla selekční četnost L74V (5 %), K65R (1 %) a Y115F (1 %) (viz tabulka níže). Zahnutí zidovudinu do režimu snížilo četnosti selekce L74V a K65R v přítomnosti abakaviru (se zidovudinem: 0/40; bez zidovudinu: 15/192, 8 %).

Léčba	Abakavir + Combivir <sup>1</sup>	Abakavir + lamivudin + NNRTI	Abakavir + lamivudin + PI (nebo PI/ritonavir)	Celkově
Počet jednotlivců	282	1 094	909	2 285
Počet virologických selhání	43	90	158	306
Počet genotypů dostávajících léčbu	40 (100 %)	51 (100 %) <sup>2</sup>	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 %)
TAM <sup>3</sup>	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1. Combivir je fixní kombinací lamivudinu a zidovudinu

2. Zahnutá 3 nevírologická selhání a 4 nepotvrzená virologická selhání

3. Počet jednotlivců s  $\geq 1$  mutací thymidinového analogu (TAM)

TAM mohou být selektovány, když jsou thymidinové analogy spojovány s abakavirem. V jedné metaanalýze ze šesti klinických studií se TAM neobjevily v režimu obsahujícím abakavir bez

zidovudinu (0/127), ale objevily se v režimu obsahujícím abakavir a thymidinový analog zidovudinu (22/86, 26 %).

#### *Rezistence in vivo (lčba pacientů již léčených antiretrovirovými)*

M184V nebo M184I varianty se vyskytují u pacientů infikovaných HIV-1 léčených antiretrovirovými v režimu obsahujícím lamivudin a tyto varianty vedou k vysokému stupni rezistence k lamivudinu. Na základě údajů získaných ze studií *in vitro* lze předpokládat, že další podávání lamivudinu v rámci antiretrovirového režimu přesto, že došlo ke vzniku M184V, by mohlo vést k reziduální antiretrovirové aktivitě (pravděpodobně v důsledku zhoršené virové odolnosti). Klinický význam těchto nálezů nebyl stanoven. Dostupná klinická data jsou opravdu velmi omezená a na jejich základě nelze učinit žádné spolehlivé závěry. V každém případě by měla být dána přednost zahájení léčby NRTI s plnou citlivostí před udržovací léčbou lamivudinem. Proto by pokračování v léčbě lamivudinem navzdory vzniku mutace M184V mělo být zvažováno pouze v případě, kdy není dostupný žádný jiný účinný NRTI přípravek.

Klinicky signifikantní snížení citlivosti na abakavir bylo prokázáno u klinických izolátů od pacientů s nekontrolovanou virovou replikací, kteří byli předtím léčeni jinými nukleosidovými inhibitory a jsou na ně rezistentní. Metaanalýza pěti klinických studií, kde ABC byl přidán pro intenzivnější léčbu u 166 jednotlivců, 123 (74 %) mělo M184V/I, 50 (30 %) mělo T215Y/F, 45 (27 %) mělo M41L, 30 (18 %) mělo K70R a 25 (15 %) mělo D67N. K65R se nevyskytl a L74V a Y115F byly méně časté ( $\leq 3$  %). Logistické regresní modelování předpovědní hodnoty pro genotyp (modifikováno pro výchozí plazmatické hladiny HIV-1RNA [vRNA], počet buněk CD4+, počet a trvání dřívějších antiretrovirových terapií) prokázalo, že výskyt 3 nebo více mutací souvisejících s rezistencí k NRTI, souvisel se snížením odpovědi ve 4. týdnu ( $p = 0,015$ ) nebo 4 nebo více mutacemi v mediánu 24. týdne ( $p \leq 0,012$ ). Navíc, 69. inzerční komplex nebo Q151M mutace obvykle nalezené v kombinaci s A62V, V75I, F77L a F116Y zapříčiňují vysoký stupeň rezistence vůči abakaviru.

Výchozí mutace reverzní transkriptázy	4. týden (n = 166)		
	n	medián změn vRNA (log <sub>10</sub> c/ml)	procenta s < 400 kopiemi/ml vRNA
žádné	15	-0,96	40 %
samotné M184V	75	-0,74	64 %
kterákoliv mutace NRTI	82	-0,72	65 %
kterékoliv dvě mutace související s NRTI	22	-0,82	32 %
kterékoliv tři mutace související s NRTI	19	-0,30	5 %
kterékoliv čtyři nebo více mutací souvisejících s NRTI	28	-0,07	11 %

#### *Fenotypová rezistence a zkřížená rezistence*

Podmínkou fenotypové rezistence vůči abakaviru je výskyt M184V spolu s alespoň jednou mutací selektovanou abakavirem nebo M184V s mnohočetnými TAM. Fenotypová zkřížená rezistence vůči jiným NRTI pouze s mutací M184V nebo pouze s mutací M184I je omezená. Zidovudin, didanosin, stavudin a tenofovir si proti takovým variantám HIV-1 zachovávají své antiretrovirové účinky. Přítomnost M184V s K65R vede ke zkřížené rezistenci mezi abakavirem, tenofovirem, didanosinem a lamivudinem, a M184V s L74V vede ke zkřížené rezistenci mezi abakavirem, didanosinem a lamivudinem. Přítomnost M184V s Y115F vede ke zkřížené rezistenci mezi abakavirem a lamivudinem. Snadno dostupné algoritmy interpretace genotypové rezistence na léčivo a komerčně dostupné testy citlivosti vedly ke stanovení klinických kritérií pro sníženou účinnost pro abakavir a lamivudin jako samostatná léčiva, pomocí nichž je možné předpovědět citlivost, částečnou citlivost nebo rezistenci. Tato předpověď je založena buďto na přímém měření citlivosti nebo na výpočtu

rezistence fenotypu HIV-1 na základě virového genotypu. Aby bylo podávání abakaviru a lamivudinu účelné, je vhodné se řídit v současnosti doporučenými algoritmy rezistence.

Zkřížená rezistence mezi abakavirem nebo lamivudinem a antiretrovirotiky jiných tříd, jako např. PI nebo NNRTI, je nepravděpodobná.

#### Klinické zkušenosti

Klinické zkušenosti s podáváním kombinace abakaviru a lamivudinu jednou denně jsou založeny zejména na čtyřech studiích u dosud neléčených pacientů, CNA30021, EPZ104057 (studie HEAT), ACTG5202 a CNA109586 (studie ASSERT) a dvou studiích u již léčených pacientů, CAL30001 a ESS30008.

#### Klinické studie u pacientů dosud neléčených

Kombinace abakaviru a lamivudinu v jednodenním dávkovacím režimu podávaném 48 týdnů je podpořena v multicentrické, dvojité zaslepené, kontrolované studii (CNA30021) s 770 HIV infikovanými dosud neléčenými dospělými pacienty. Byli to primárně asymptomatictí HIV infikovaní pacienti (CDC stupně A). Pacienti byli randomizováni k podání buď abakaviru (ABC) 600 mg jednou denně nebo 300 mg dvakrát denně v kombinaci s lamivudinem 300 mg jednou denně a 600 mg efavirenzu jednou denně. Výsledky jsou shrnuty podle podskupin v následující tabulce.

#### **Účinnost léčby v 48. týdnu ve studii CNA30021 podle výchozích kategorií HIV-1 a CD4 (ITT E TLOVR ART dosud neléčení pacienti)**

	<b>ABC 1x denně + 3TC + EFV (n = 384)</b>	<b>ABC 2x denně + 3TC + EFV (n = 386)</b>
<b>Populace ITT-E analýza TLOVR</b>	Poměr HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	
<b>Všichni pacienti</b>	253/384 (66 %)	261/386 (68 %)
<b>Výchozí kategorie RNA &lt; 100 000 kopií/ml</b>	141/217 (65 %)	145/217 (67 %)
<b>Výchozí kategorie RNA &gt; = 100 000 kopií/ml</b>	112/167 (67 %)	116/169 (69 %)
<b>Výchozí kategorie CD4 &lt; 50</b>	3/6 (50 %)	4/6 (67 %)
<b>Výchozí kategorie CD4 50 - 100</b>	21/40 (53 %)	23/37 (62 %)
<b>Výchozí kategorie CD4 101 - 200</b>	57/85 (67 %)	43/67 (64 %)
<b>Výchozí kategorie CD4 201 - 350</b>	101/143 (71 %)	114/170 (67 %)
<b>Výchozí kategorie CD4 &gt; 350</b>	71/109 (65 %)	76/105 (72 %)
<b>&gt; 1 log snížení HIV RNA nebo &lt; 50 kopií/ml Všichni pacienti</b>	372/384 (97 %)	373/386 (97 %)



Stejný klinický úspěch (stupeň předpokládané léčebné odlišnosti: -1,7; 95% CI 8,4; 4,9) byl pozorován u obou režimů. Z těchto výsledků může být udělán závěr s 95% spolehlivostí, že skutečný rozdíl není větší než 8,4 % ve prospěch dávkování dvakrát denně. Tento možný rozdíl je dostatečně malý, aby vedl k celkovému závěru, že abakavir v dávkovacím režimu jednou denně není horší než abakavir v dávkovacím režimu dvakrát denně.

U obou skupin, a to s dávkovacím režimem jednou a dvakrát denně, byl podobně nízký (10% a 8%) celkový výskyt virologického selhání (virová nálož > 50 kopií/ml). U malého vzorku pro genotypovou analýzu byl přítomen trend vyššího výskytu mutací spojených s nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy u dávkovacího režimu jednou denně oproti dávkovacímu režimu abakaviru dvakrát denně. Vzhledem k limitovaným údajům této studie nelze dojít k jednoznačnému závěru.

Údaje získané na základě některých srovnávacích klinických studií s přípravkem Kivexa, tj. HEAT, ACTG5202 a ASSERT, jsou rozporné:

Studie EPZ104057 (studie HEAT) byla randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná multicentrická studie, která trvala 96 týdnů. Primárním cílem studie bylo zhodnotit relativní účinnost kombinace abakavir/lamivudin (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) a kombinace tenofovir/emtricitabin (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), přičemž obě byly podávány jednou denně v kombinaci s lopinavirem/ritonavirem (LPV/r, 800 mg/200 mg) u doposud neléčených dospělých pacientů infikovaných HIV. Prvotní analýza účinnosti byla provedena ve 48. týdnu studie s pokračováním do 96. týdne klinické studie a zjistila se srovnatelná účinnost obou léčebných režimů. Výsledky jsou shrnuty níže v tabulce.

**Virologická odpověď odvozená od plazmatické hladiny HIV-1 RNA < 50 kopií/ml, ITT populace se zahrnutím změny M=F**

Virologická odpověď	ABC/3TC + LPV/r (N = 343)		TDF/FTC + LPV/r (N = 345)	
	Týden 48	Týden 96	Týden 48	Týden 96
<b>Celková odpověď na léčbu (stratifikováno dle výchozí hladiny HIV-1 RNA)</b>	231/343 (68 %)	205/343 (60 %)	232/345 (67 %)	200/345 (58 %)
<b>Odpověď na léčbu při výchozí hladině HIV-1 RNA &lt; 100 000 kopií/ml</b>	134/188 (71 %)	118/188 (63 %)	141/205 (69 %)	119/205 (58 %)
<b>Odpověď na léčbu při výchozí hladině HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopií/ml</b>	97/155 (63 %)	87/155 (56 %)	91/140 (65 %)	81/140 (58 %)

U obou léčebných režimů byla pozorována podobná virologická odpověď (bodový odhad rozdílu mezi jednotlivými léčebnými režimy v týdnu 48: 0,39 %, 95% IS: -6,63;7,40).

Studie ACTG 5202 byla multicentrická srovnávací randomizovaná dvojitě slepá, kdy byla pacientům podávána kombinace emtricitabin/tenofovir nebo abakavir/lamivudin s otevřeným podáváním efavirenzu nebo kombinace atazanavir/ritonavir u doposud neléčených pacientů infikovaných HIV-1. Pacienti byli rozděleni na základě screeningového vyšetření plazmatické hladiny HIV-1 RNA do skupiny s hladinou HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 nebo do skupiny s hladinou ≥ 100 000 kopií/ml.

Interim analýza studie ACTG5202 odhalila, že při podávání kombinace léčiv abakavir/lamivudin bylo u pacientů, u kterých byly při screeningovém vyšetření zjištěny hodnoty plazmatické HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopií/ml, riziko virologického selhání statisticky signifikantně větší než při podávání kombinace léčiv tenofovir/emtricitabin (odhadovaný poměr rizik činil 2,33; 95% interval spolehlivosti: 1,46; 3,72, p = 0,0003). Virologické selhání bylo definováno jako virová nálož > 1 000 kopií/ml v 16. týdnu nebo po 16. týdnu a před 24. týdnem, či jako hladina HIV-1 RNA > 200 kopií/ml ve 24. týdnu studie nebo po 24 týdnech trvání studie. Komise pro monitorování bezpečnosti doporučila, aby z důvodu výše zmíněných rozdílů v účinnosti byla u všech subjektů s vysokou virovou náloží zvážena změna léčebného režimu. Subjekty klinických studií s nízkou virovou náloží nebyly odslepeny a pokračovaly v klinické studii.

Analýza údajů získaných u pacientů (subjektů klinických studií), u kterých byla virová nálož nízká, neprokázala mezi skupinami pacientů užívajícími výše uvedená různá analoga nukleosidů (nucleoside backbones) rozdíly v četnostech pacientů bez virologického selhání v 96. týdnu studie. Výsledky jsou uvedeny níže:

- 88,3 % pacientů s režimem abakavir/lamivudin oproti 90,3 % pacientů s režimem tenofovir/emtricitabin při podávání kombinace atazanavir/ritonavir jako třetího léčiva, rozdíly v léčbě -2,0 % (95% IS -7,5 %; 3,4 %),
- 87,4 % pacientů s režimem abakavir/lamivudin oproti 89,2 % pacientů s režimem tenofovir/emtricitabin při podávání efavirenzu jako třetího léčiva, rozdíly v léčbě -1,8 % (95% IS -7,5 %; 3,9 %).

Studie CNA109586 s názvem ASSERT, která byla multicentrická otevřená randomizovaná a srovnávala kombinace léčiv abakavir/lamivudin (600 mg/300 mg) a tenofovir/emtricitabin (300 mg/200 mg) při podávání jednou denně s efavirenzem v dávce 600 mg, byla provedena u dospělých pacientů infikovaných HIV-1, kteří nebyli doposud léčeni inhibitory reverzní transkriptázy a u kterých nebyla alela HLA-B\*5701 detekována. Výsledky jsou shrnuty v tabulce níže.

**Virologická odpověď ve 48. týdnu u ITT populace při počtu HIV-1 RNA < 50 kopií/ml, parametry TLOVR (Time to loss of virological response = čas do ztráty virologické odpovědi)**

	<b>ABC/3TC + EFV (N = 192)</b>	<b>TDF/FTC + EFV (N = 193)</b>
<b>Celková odpověď</b>	114/192 (59 %)	137/193 (71 %)
<b>Odpověď při výchozí HIV-1 RNA &lt; 100 000 kopií/ml</b>	61/95 (64 %)	62/83 (75 %)
<b>Odpověď při výchozí HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopií/ml</b>	53/97 (55 %)	75/110 (68 %)

Ve 48. týdnu této klinické studie byla pozorována nižší míra virologické odpovědi u kombinace léčiv abakavir/lamivudin při srovnání s kombinací léčiv tenofovir/emtricitabin (bodový odhad pro rozdíly v léčbě: 11,6 %, 95% IS: 2,2; 21,1).

Klinické studie u pacientů dříve již léčených

Údaje ze dvou studií, CAL30001 a ESS30008, prokázaly, že u již dříve léčených pacientů má přípravek Kivexa při podávání jednou denně srovnatelnou virologickou účinnost s kombinací 300 mg abakaviru podávaného dvakrát denně spolu s 300 mg lamivudinu podávaného jednou denně nebo 150 mg lamivudinu dvakrát denně.

Ve studii CAL30001 bylo 182 pacientů dříve již léčených a s virologickým selháním randomizováno k podání buď přípravku Kivexa nebo 300 mg abakaviru dvakrát denně spolu s 300 mg lamivudinu jednou denně, v obou případech v kombinaci s tenofovirem a inhibitory proteázy nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy, po dobu 48 týdnů. Bylo pozorováno srovnatelné snížení HIV-1 RNA měřené jako průměrná plocha pod křivkou minus výchozí hodnota, což naznačuje, že výsledky skupiny léčené přípravkem Kivexa nebyly horší než výsledky skupiny léčené kombinací abakaviru s lamivudinem podávanou dvakrát denně (AAUCMB, -1,65 log<sub>10</sub> kopií/ml versus -1,83 log<sub>10</sub> kopií/ml, 95% CI -0,13; 0,38). Proporce s HIV-1 RNA < 50 kopií/ml (56 % versus 47 %) a < 400 kopií/ml (65 % versus 63 %) ve 48. týdnu byly též podobné v obou skupinách. Jelikož ve studii byli zahrnuti pouze pacienti se střední zkušeností s předchozí léčbou a s nevyvážeností virové nálože spolu s přerušením léčby mezi větvemi studie, měly by být výsledky interpretovány s opatrností.

Ve studii ESS30008 bylo 260 pacientů s virologickou supresí dosaženou v režimu obsahujícím 300 mg abakaviru a 150 mg lamivudinu, oba podávané dvakrát denně, a inhibitory proteázy nebo nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy randomizováno k pokračování v tomto režimu nebo ke změně režimu na přípravek Kivexa spolu s inhibitory proteázy nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy po 48 týdnů. Výsledky po 48 týdnech ukázaly, že skupina léčená přípravkem Kivexa byla spojena s podobným virologickým výsledkem (noninferiority) ve srovnání se skupinou s abakavirem a lamivudinem podle proporce subjektů s HIV-1 RNA < 50 kopií/ml (90 % a 85 %, 95% CI -2,7; 13,5).

Skóre genotypové senzitivity (GSS) nebylo držitelem rozhodnutí o registraci pro kombinaci abakavir/lamivudin stanoveno. Poměr již dříve léčených pacientů ve studii CAL30001 s HIV-RNA < 50 kopií/ml ve 48. týdnu stanovený podle skóre genotypové senzitivity při optimalizované základní terapii (OBT) je uveden v tabulce. Bylo provedeno rovněž hodnocení vlivu významných mutací definovaných IAS-USA spojených s rezistencí na abakavir nebo lamivudin a rezistencí na více nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy a počtu mutací ve výchozím stavu na léčebnou odpověď. Hodnoty skóre genotypové senzitivity získané z reportů Monogram přiřazené citlivým virům byly 1-4 v závislosti na počtu léků použitých při léčebném režimu a virům se sníženou citlivostí byla přiřazena hodnota 0. Hodnoty skóre genotypové senzitivity ve výchozím stavu nebyly získány u všech pacientů. Poměr pacientů s hodnotami skóre genotypové senzitivity < 2 nebo ≥ 2 byl v obou skupinách CAL30001 s abakavirem dávkovaným jednou denně nebo dvakrát denně podobný a ve 48. týdnu bylo dosaženo úspěšného snížení < 50 kopií/ml.

**Poměr pacientů v CAL30001 s < 50 kopiemi/ml ve 48. týdnu podle skóre genotypové senzitivity při optimalizované základní terapii a počet mutací ve výchozím stavu**

	ABC/3TC FDC 1x denně (n = 94)				ABC 2x denně + 3TC 1x denně (n = 88)
	Všichni pacienti	Počet mutací ve výchozím stavu <sup>1</sup>			
		0 - 1	2 - 5	6+	
<b>GSS při optimalizované základní terapii</b>	Všichni pacienti				Všichni pacienti
≤ 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 %)
<b>Není známo</b>	8/14 (57 %)	6/14 (43 %)	2/14 (14 %)	0	2/6 (33 %)
<b>Všichni pacienti</b>	47/94 (50 %)	30/94 (32 %)	17/94 (18 %)	0	41/88 (47 %)

<sup>1</sup> Významné mutace definované IAS-USA spojené s rezistencí na abakavir nebo lamivudin a rezistencí na více nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy

Údaje o genotypech pro studie CNA109586 (ASSERT) a CNA30021 u dosud neléčených pacientů byly získány pouze u části pacientů v rámci screeningu ve výchozím stavu, stejně jako u pacientů splňujících kritéria virologického selhání. Částečné údaje získané u části pacientů ze studie CNA30021 jsou uvedeny v tabulce níže, jejich interpretace však musí být provedena s opatrností. Hodnoty skóre genotypové citlivosti byly přiřazeny každému pacientovi s použitím algoritmu genotypové lékové rezistence ANRS 2009 HIV-1. Každému léčivu, u kterého je předpokládána citlivost, byla přiřazena hodnota 1 a léčivům, u kterých algoritmus ANRS předpovídá rezistenci, byla přiřazena hodnota 0.

**Poměr pacientů ve studii CNA30021 s < 50 kopiemi/ml ve 48. týdnu podle skóre genotypové senzitivity při optimalizované základní terapii a počet mutací ve výchozím stavu**

	<b>ABC 1x denně + 3TC 1x denně + EFV 1x denně (N = 384)</b> Počet mutací ve výchozím stavu <sup>1</sup>				<b>ABC 2x denně + 3TC 1x denně + EFV 1x denně (N = 386)</b>
<b>Skóre genotypové citlivosti při optimalizované základní terapii</b>	Všichni pacienti	0 - 1	2 - 5	6+	Všichni pacienti
<b>≤ 2</b>	2/6 (33 %)	2/6 (33 %)	0	0	3/6 (50 %)
<b>&gt; 2</b>	58/119 (49 %)	57/119 (48 %)	1/119 (< 1 %)	0	57/114 (50 %)
<b>Všichni pacienti</b>	60/125 (48 %)	59/125 (47 %)	1/125 (< 1 %)	0	60/120 (50 %)

<sup>1</sup> Významné mutace definované IAS-USA spojené s rezistencí na abakavir nebo lamivudin

### *Pediatrická populace*

Srovnání režimů zahrnujících dávkování abakaviru a lamivudinu jednou denně oproti dávkování dvakrát denně bylo provedeno v rámci randomizované multicentrické kontrolované studie pediatrických pacientů infikovaných HIV. 1 206 pediatrických pacientů ve věku 3 měsíce až 17 let zahrnutých do studie ARROW (COL105677) dostávalo dávky podle doporučených léčebných postupů Světové zdravotnické organizace (Antiretrovirová léčba infekce HIV u kojenců a dětí, 2006) na základě jejich rozmezí tělesné hmotnosti.

Po 36 týdnech režimu zahrnujícího abakavir a lamivudin dvakrát denně bylo 669 vhodných jedinců randomizováno buď na pokračování v dávkování dvakrát denně nebo na přechod na dávkování abakaviru a lamivudinu jednou denně po dobu alespoň dalších 96 týdnů. V rámci této populace 104 pacientů s tělesnou hmotností alespoň 25 kg dostávalo 600 mg abakaviru a 300 mg lamivudinu jako přípravek Kivexa jednou denně s mediánem trvání expozice 596 dnů.

V rámci 669 jedinců randomizovaných v této studii (ve věku od 12 měsíců do ≤ 17 let) bylo prokázáno, že skupina s dávkováním abakaviru/lamivudinu jednou denně byla noninferiorní ke skupině s dávkováním dvakrát denně podle předem specifikovaného noninferiorního cíle -12 % pro primární výstup < 80 kopií/ml ve 48. týdnu i v 96. týdnu (sekundární výstup) a pro další testované limity (< 200 kopií/ml, < 400 kopií/ml, < 1 000 kopií/ml), které všechny dosáhly tohoto noninferiorního cíle. Analýzy podskupin testující heterogenitu dávkování jednou denně proti dvakrát denně neprokázaly při randomizaci významný vliv pohlaví, věku nebo virové nálože. Závěry podporují noninferioritu bez ohledu na metodu analýzy.

U 104 pacientů, kteří dostávali přípravek Kivexa, včetně těch, kteří měli tělesnou hmotnost mezi 40 kg a 25 kg, byla virová suprese podobná.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Tablety s fixní kombinací abakaviru/lamivudinu (fixní kombinace - FDC) jsou bioekvivalentní s lamivudinem a abakavirem podávanými jednotlivě. Toto bylo prokázáno v jednodávkové třicestné zkřížené bioekvivalenční studii s FDC (nalačno) ve srovnání s 2x 300mg tabletami s abakavirem spolu s 2x 150mg tabletami lamivudinu (nalačno) a ve srovnání s FDC podávanou s vysoce tučným jídlem zdravým dobrovolníkům (n = 30). Ve stavu nalačno nebyly prokázány rozdíly v rozsahu absorpce, měřeno plochou pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace a času (AUC) a maximální plazmatickou koncentrací (C<sub>max</sub>) každé látky. Rovněž nebyl prokázán klinicky signifikantní vliv jídla při podání FDC nalačno nebo po jídle. Tyto výsledky ukazují, že FDC může být podávána s jídlem nebo bez jídla. Farmakokinetické vlastnosti lamivudinu a abakaviru jsou popsány níže.

## Absorpce

Abakavir a lamivudin jsou po perorálním podání rychle a dobře absorbovány ze zažívacího traktu. Absolutní biologická dostupnost perorálně podaného abakaviru a lamivudinu u dospělých je kolem 83 % a 80-85 %. Průměrná doba dosažení maximálních sérových koncentrací ( $t_{max}$ ) abakaviru je kolem 1,5 hodiny a kolem 1 hodiny u lamivudinu. Po jednorázovém podání dávky 600 mg abakaviru činí průměrná (CV)  $C_{max}$  4,26  $\mu\text{g/ml}$  (28 %) a průměrná (CV)  $AUC_{\infty}$  11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (21 %).

Po opakovaném perorálním podávání 300 mg lamivudinu jednou denně po dobu sedmi dní je průměrná (CV)  $C_{max}$  v ustáleném stavu 2,04  $\mu\text{g/ml}$  (26 %) a průměrná (CV)  $AUC_{24}$  je 8,87  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (21 %).

## Distribuce

Ve studiích s nitrožilním podáním abakaviru a lamivudinu byly zjištěny průměrné hodnoty zdánlivého distribučního objemu 0,8 l/kg a 1,3 l/kg. Studie vazby na plazmatické proteiny *in vitro* svědčí o tom, že abakavir se váže na lidské plazmatické proteiny v terapeutických koncentracích jen malou až střední měrou (~ 49 %). Lamivudin jeví v celém rozmezí terapeutických dávek lineární farmakokinetiku a vyznačuje se omezenou vazbou na hlavní plazmatický protein (< 36 %) *in vitro*. To nasvědčuje malé pravděpodobnosti lékových interakcí mechanismem vytěšňování z vazby na plazmatické proteiny.

Získané údaje prokazují, že abakavir a lamivudin pronikají do centrálního nervového systému (CNS) a dostávají se do mozkomíšního moku (MMM). Studie s abakavirem prokazují, že poměr MMM k plazmatické AUC leží mezi 30 a 44 %. Pozorované hodnoty maximálních koncentrací po aplikaci 600 mg abakaviru dvakrát denně jsou devětkrát vyšší než  $IC_{50}$  abakaviru 0,08  $\mu\text{g/ml}$  neboli 0,26  $\mu\text{M}$ . Průměrné poměry koncentrací v MMM/v séru 2-4 hodiny po perorálním podání byly u lamivudinu přibližně 12 %. Skutečný rozsah penetrace lamivudinu do CNS a jeho vztah ke klinické účinnosti však nejsou známy.

## Biotransformace

Abakavir je primárně metabolizován játry, přičemž v nezměněné formě se renálně vyloučí méně než 2 % podané dávky. Hlavními biotransformačními cestami jsou metabolizace alkoholdehydrogenázou (za vzniku kyseliny 5'-karboxylové) a glukuronidace (za vzniku 5'-glukuronidu). Ve formě metabolitů vzniklých těmito pochody se vylučuje močí kolem 66 % podané dávky.

Metabolismus je podružnou cestou vylučování lamivudinu. Lamivudin je z krevní plazmy odstraňován převážně renální exkrecí v metabolicky nezměněné formě. Pravděpodobnost metabolických lékových interakcí s lamivudinem je vzhledem k malému rozsahu jeho hepatální biotransformace (5 až 10 %) a vzhledem k jeho nevelké vazbě na plazmatické proteiny nízká.

## Eliminace

Průměrný poločas eliminace abakaviru je přibližně 1,5 hodiny. Po opakovaných perorálních dávkách 300 mg abakaviru dvakrát denně nedochází k významné kumulaci abakaviru. Abakavir je eliminován hepatální metabolizací a následující primárně renální exkrecí metabolitů. Močí se ve formě metabolitů a intaktního abakaviru vyloučí kolem 83 % podané dávky. Zbytek se vyloučí stolicí.

Pozorovaný poločas eliminace lamivudinu je 5 až 7 hodin. Průměrná systémová clearance lamivudinu je přibližně 0,32 l/h/kg, přičemž za hlavní podíl (> 70 %) lamivudinu odstraněného z plazmy je zodpovědná renální clearance cestou transportního systému pro organické kationty. Studie u pacientů s renální dysfunkcí prokázaly, že porucha funkce ledvin ovlivňuje eliminaci lamivudinu. Podávání přípravku Kivexa pacientům s clearance kreatininu < 30 ml/min se nedoporučuje, protože nelze provést náležitou úpravu dávky (viz bod 4.2).

## Intracelulární farmakokinetika

V jedné studii užívalo 20 HIV infikovaných pacientů 300 mg abakaviru dvakrát denně. Před 24hodinovým odběrovým obdobím však užíli pouze jednu 300mg dávku. Průměrný geometrický intracelulární terminální poločas karbovir-TP v ustáleném stavu byl 20,6 hodiny ve srovnání s průměrným geometrickým plazmatickým poločasem abakaviru v této studii, který byl 2,6 hodiny. Ve zkřížené studii u 27 pacientů infikovaných HIV byly hladiny intracelulárního karboviru-TP vyšší při podávání 600 mg abakaviru jednou denně ( $AUC_{24,ss}$  +32 %,  $C_{max24,ss}$  +99 % a  $C_{trough}$  +18 %) ve srovnání se 300 mg podávanými dvakrát denně. U pacientů, kteří užívají lamivudin v dávce 300 mg jednou denně, byl intracelulární terminální poločas lamivudinu-TP prodloužen na 16-19 hodin ve srovnání s plazmatickým poločasem lamivudinu od 5-7 hodin. Ve zkřížené studii u 60 zdravých dobrovolníků byly farmakokinetické parametry intracelulárního lamivudinu-TP podobné ( $AUC_{24,ss}$  a  $C_{max24,ss}$ ) nebo nižší ( $C_{trough}$  – 24 %) u režimu 300 mg lamivudinu jednou denně ve srovnání s režimem 150 mg lamivudinu dvakrát denně. Lze shrnout, že tyto údaje podporují podávání 300 mg lamivudinu a 600 mg abakaviru jednou denně v léčbě HIV infikovaných pacientů. Navíc byly účinnost a bezpečnost této kombinace podávané jednou denně prokázány v pivotní klinické studii (CNA30021- viz klinické zkušenosti).

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Porucha funkce jater*

Farmakokinetická data byla získána pro abakavir a lamivudin jednotlivě.

Abakavir je primárně metabolizován játry. Byly provedeny studie farmakokinetiky abakaviru u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 5-6) po podání jednorázové dávky 600 mg; medián (rozpětí) hodnoty AUC bylo 24,1 (10,4 až 54,8)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ . Výsledky ukázaly, že AUC abakaviru byla průměrně (90% CI) zvýšená 1,89krát [1,32; 2,70] a eliminační poločas 1,58krát [1,22; 2,04]. U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater není možné doporučit vhodné snížení dávky pro značné rozdíly v expozici abakavirem.

Údaje získané u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater ukazují, že farmakokinetika lamivudinu není signifikantně ovlivněna poruchou funkce jater.

Na základě údajů získaných pro abakavir se Kivexa nedoporučuje u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater.

#### *Porucha funkce ledvin*

Údaje o farmakokinetice byly získány pro abakavir a lamivudin samostatně. Abakavir je primárně metabolizován játry, přičemž ve formě nezměněného léčiva se močí vyloučí méně než 2 % podaného množství. Farmakokinetické údaje zjištěné u pacientů s terminálním selháním ledvin jsou podobné jako u pacientů s normální renální funkcí. Studie s lamivudinem prokázaly, že plazmatické koncentrace (AUC) jsou zvýšeny u pacientů s poruchou funkce ledvin vzhledem k poklesu clearance. Podávání přípravku Kivexa pacientům s clearance kreatininu < 30 ml/min se nedoporučuje, protože nelze provést náležitou úpravu dávky.

#### *Starší pacienti*

Farmakokinetika u pacientů starších než 65 let nebyla studována.

#### *Pediatrická populace*

Abakavir se po podání dětem z perorálních lékových forem rychle a dobře absorbuje. Pediatrické farmakokinetické studie prokázaly, že podávání jednou denně poskytuje jak u perorálního roztoku tak i tablet ekvivalentní  $AUC_{24}$  k podávání dvakrát denně při podání těžké denní dávky.

Absolutní biologická dostupnost lamivudinu (přibližně 58 až 66 %) byla u pediatrických pacientů mladších než 12 let nižší a více variabilní. Pediatrické farmakokinetické studie s tabletami však

prokázaly, že podávání jednou denně poskytuje ekvivalentní AUC<sub>24</sub> k podávání dvakrát denně při podání téže denní dávky.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S výjimkou negativního *in vivo* mikronukleárního testu na potkanech nejsou údaje o aplikaci kombinace abakaviru a lamivudinu u zvířat k dispozici.

#### Mutagenita a kancerogenita

Ani abakavir ani lamivudin nejsou mutagenní v testech na bakteriích, avšak podobně jako jiné nukleosidové analogy inhibují replikaci buněčné DNA *in vitro* v savčích testech, jako je test myšního lymfomu. Výsledky *in vivo* mikronukleárního testu s abakavirem a lamivudinem v kombinaci na potkanech byly negativní.

Lamivudin nevykázal genotoxickou aktivitu *in vivo* ani v dávkách, kterými bylo dosaženo plazmatických koncentrací až 40-50krát vyšších, než jsou klinické plazmatické hladiny. Výsledky ukazují, že abakavir ve vysokých testovaných koncentracích má jak *in vitro*, tak *in vivo* slabý potenciál k poškození chromozomů.

Kancerogenní potenciál kombinace abakaviru a lamivudinu nebyl testován. Perorálně podávaný lamivudin v dlouhodobých studiích na kancerogenitu u potkanů a u myší nevykázal kancerogenní potenciál. Studie na kancerogenitu perorálně podávaného abakaviru u myší a potkanů ukázaly zvýšený výskyt maligních a nonmaligních tumorů. Vyskytly se maligní nádory na předkožce glans penis samečků a u samic v oblasti klitoris, u potkaních samečků ve štítné žláze a u samic v játrech, močovém měchýři, lymfatických uzlinách a v podkoží.

Většina z těchto nádorů se vyskytla při podávání nejvyšších dávek abakaviru, 330 mg/kg/den myším a 600 mg/kg/den potkanům. Výjimkou byl nádor předkožky, který se vyskytl u myší při dávce 110 mg/kg. Systémová expozice beznádorovou hladinou u myší a potkanů byla ekvivalentní trojnásobku a sedminásobku expozice u lidí v průběhu léčby. Zatímco klinický význam těchto zjištění není známý, tato data naznačují, že možný klinický přínos převažuje nad rizikem kancerogenity u lidí.

#### Toxicita opakovaného podávání

U abakaviru bylo v toxikologických studiích prokázáno, že zvyšuje hmotnost jater u potkanů a opic. Klinický význam tohoto nálezu není znám. V klinických studiích nebyly zjištěny známky toho, že by abakavir byl hepatotoxický. U člověka nebyla pozorována autoindukce metabolismu abakaviru ani indukce metabolismu jiných v játrech biotransformovaných léčiv.

Na myších a potkaních srdcích byla pozorována mírná myokardiální degenerace po podávání přípravku abakavir po dobu dvou let. Systémová expozice byla srovnatelná se sedminásobkem až dvacetičtyřnásobkem předpokládané systémové expozice u lidí. Klinická závažnost tohoto nálezu není stanovena.

#### Reprodukční toxikologie

Ve studiích reprodukční toxicity se prokázal průnik lamivudinu a abakaviru placentou.

Lamivudin ve studiích na zvířatech nebyl teratogenní, ale u králíků se při relativně nízkých systémových expozicích, srovnatelných se systémovými expozičními úrovněmi dosahovanými u lidí, projevil vzestup časné embryonální letality. U potkanů nebyl podobný efekt pozorován ani při velmi vysoké systémové expozici.

U abakaviru byla zjištěna jeho embryonální a fetální toxicita u potkanů, nikoli však u králíků. Příslušné nálezy zahrnovaly sníženou fetální tělesnou hmotnost, fetální edém a vzestup

odchylek/malformací skeletu, časných intrauterinních úmrtí a mrtvě narozených. Na základě této embryofetální toxicity nelze učinit závěr o teratogenním potenciálu abakaviru.

Studie fertility u potkanů prokázala, že abakavir a lamivudin nemají vliv na samčí ani samičí fertilitu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

magnesium-stearát  
mikrokrytalická celulóza  
sodná sůl karboxymethylškrobu

#### Potahová vrstva tablety

Potahová vrstva Opadry YS-1-13065-A obsahující:  
hypromelosu  
oxid titaničitý  
makrogol 400  
polysorbát 80  
oranžovou žluť (E110)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

30 tablet v neprůhledných bílých (PVC/PVDC-Al/papír) blistrech zabezpečených proti otevření dětmi.  
Více dávkové balení obsahující 90 (3 balení po 30 tabletách) tablet v neprůhledných bílých (PVC/PVDC-Al/papír) blistrech zabezpečených proti otevření dětmi.  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Nizozemsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**



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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 17. prosince 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 17. listopadu 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

08/2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>