

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ziagen 300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compresse)

Le compresse divisibili sono gialle, biconvesse, a forma di capsula e recano l'incisione 'GX 623' su entrambi i lati.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

La dimostrazione dell'utilità di Ziagen è soprattutto basata sui risultati di studi effettuati con un regime posologico di due volte al giorno, in pazienti adulti mai sottoposti a trattamento (*naïve*) in terapia di combinazione (vedere paragrafo 5.1).

Prima di iniziare il trattamento con abacavir, in ogni paziente affetto da HIV, a prescindere dall'origine etnica, deve essere eseguito uno screening per la presenza dell'allele HLA-B*5701, (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

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

Ziagen può essere assunto con o senza cibo.

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

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

In alternativa, per i pazienti che non sono in grado di deglutire le compresse, queste possono essere frantumate e aggiunte ad una piccola quantità di cibo semi-solido o liquido, il tutto deve essere assunto immediatamente (vedere paragrafo 5.2).

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

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

Bambini (di peso inferiore a 25 kg)

Si raccomanda un dosaggio di Ziagen in compresse che sia basato sul peso corporeo.

Bambini che pesano da ≥ 20 kg a < 25 kg: la dose raccomandata è 450 mg al giorno. Questa può essere somministrata sia come 150 mg (mezza compressa) assunta al mattino e 300 mg (una compressa intera) assunta alla sera, sia come 450 mg (una compressa e mezza) assunti una volta al giorno.

Bambini che pesano da 14 kg a < 20 kg: la dose raccomandata è 300 mg al giorno. Questa può essere somministrata sia come 150 mg (mezza compressa) due volte al giorno, sia come 300 mg (una compressa intera) una volta al giorno.

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

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Nei pazienti con disfunzione renale, non è necessario alcun adeguamento del dosaggio di Ziagen. Tuttavia, Ziagen è sconsigliato nei pazienti con malattia renale all'ultimo stadio (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

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

Anziani

Nei pazienti di età superiore ai 65 anni, attualmente non sono disponibili dati di farmacocinetica.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni di ipersensibilità (vedere anche paragrafo 4.8)

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

Nei pazienti con test positivo per la presenza dell'allele HLA-B*5701, è elevato il rischio che si verifichi una HSR da abacavir. Tuttavia, nei pazienti che non possiedono tale allele, HSR da abacavir sono state osservate con una frequenza minore.

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.
- Ziagen non deve mai essere iniziato nei pazienti con positività per la presenza dell'allele HLA-B*5701 e nemmeno nei pazienti con negatività per l'allele HLA-B*5701 che hanno avuto una sospetta HSR da abacavir in un precedente regime terapeutico contenente abacavir (ad es., Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- **Ziagen deve essere interrotto immediatamente**, se si sospetta una HSR, anche in assenza di allele HLA-B*5701. Un ritardo nella interruzione del trattamento con Ziagen, dopo l'insorgenza di ipersensibilità, provoca una reazione pericolosa per la vita.
- dopo l'interruzione del trattamento con Ziagen per motivi di sospetta HSR, **Ziagen o qualsiasi altro medicinale contenente abacavir** (ad es., Kivexa, Trizivir, Triumeq) **non devono mai più essere risomministrati**.
- dopo una sospetta HSR da abacavir, la riassunzione di medicinali contenenti abacavir può provocare un'immediata ricomparsa dei sintomi entro poche ore. La ricomparsa dei sintomi è generalmente più severa della manifestazione 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 Ziagen.

Descrizione clinica di HSR da abacavir

L'HSR da abacavir è stata ben caratterizzata nel corso degli studi clinici e durante l'esposizione successiva all'immissione in commercio. 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 da abacavir includono febbre e/o eruzione cutanea. Altri segni e sintomi che sono stati osservati, come parte della HSR ad abacavir, sono descritti in dettaglio nel paragrafo 4.8 (Descrizione delle reazioni avverse selezionate), inclusi sintomi respiratori e gastrointestinali. È importante sottolineare che tali sintomi **possono condurre ad una diagnosi errata di HSR come malattia respiratoria (polmonite, bronchite, faringite), o gastroenterite**.

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

Raramente, pazienti che hanno interrotto abacavir per ragioni diverse dai sintomi dell'HSR, sono andati incontro a reazioni pericolose per la vita entro qualche ora dalla ripresa della terapia con abacavir (vedere paragrafo 4.8 Descrizione delle reazioni avverse selezionate). In tali pazienti, la riassunzione di abacavir deve essere fatta in un ambiente dove sia disponibile un pronto intervento medico.

Disfunzione mitocondriale dopo esposizione *in utero*

Gli analoghi nucleosidici e nucleotidici possono influire sulla funzione mitocondriale a vari livelli, 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 state segnalate patologie neurologiche ad insorgenza tardiva (ipertonica, convulsioni, comportamento anormale). Non è noto attualmente se tali patologie neurologiche siano transitorie o permanenti. Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per qualsiasi bambino esposto, *in utero*, ad analoghi nucleosidici e nucleotidici che presenti manifestazioni cliniche severe ad eziologia non nota, in particolare manifestazioni neurologiche. Questi risultati non modificano le attuali raccomandazioni nazionali relative all'uso di una terapia antiretrovirale nelle donne in gravidanza, al fine di prevenire la trasmissione verticale dell'HIV.

Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici di lipidi e glucosio. Tali modifiche possono essere in parte correlate al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto dovuto al trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste una robusta evidenza che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli ematici di lipidi e glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Pancreatite

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

Terapia con tre nucleosidi

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

È stata osservata una elevata frequenza di casi di fallimento virologico e di comparsa di resistenza in fase precoce di trattamento, quando abacavir è stato associato a tenofovir disoproxil fumarato e lamivudina, somministrati una volta al giorno.

Malattia epatica

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

I pazienti con pre-esistente disfunzione epatica, comprendente l'epatite cronica attiva, durante la terapia antiretrovirale di combinazione, presentano una aumentata frequenza di anomalie della funzionalità epatica e devono essere monitorati secondo la pratica clinica consueta. Qualora, in tali pazienti, si evidenzia un peggioramento della malattia epatica, si deve prendere in considerazione la sospensione, o la definitiva interruzione del trattamento.

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

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 concomitante terapia antivirale per l'epatite B o C, si faccia riferimento anche alle relative informazioni di tali medicinali.

Malattia renale

Ziagen non deve essere somministrato a pazienti con malattia renale all'ultimo stadio (vedere paragrafo 5.2).

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per unità di dosaggio, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

Sindrome da riattivazione immunitaria

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

Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati segnalati 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 dolore e rigidità articolari o difficoltà nel movimento.

Infezioni opportunistiche

I pazienti che ricevono Ziagen o altre terapie antiretrovirali, possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche ed altre complicanze dell'infezione da HIV. Pertanto, i pazienti devono rimanere sotto stretta osservazione clinica da parte di medici esperti nel trattamento di tali patologie associate all'HIV.

Eventi cardiovascolari

Sebbene i dati disponibili da studi clinici e osservazionali con abacavir mostrino risultati contraddittori, diversi studi suggeriscono un aumento del rischio di eventi cardiovascolari (in particolare infarto del miocardio) nei pazienti trattati con abacavir. Pertanto, quando si prescrive Ziagen, si devono intraprendere azioni per minimizzare tutti i fattori di rischio modificabili (ad es., fumo, ipertensione e iperlipidemia).

Inoltre, quando si trattano pazienti ad alto rischio cardiovascolare, si devono prendere in considerazione opzioni terapeutiche alternative al regime contenente abacavir.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La possibilità che il P450 medi interazioni di abacavir con altri medicinali, è bassa. Studi *in vitro* hanno dimostrato che abacavir può potenzialmente inibire il citocromo P450 1A1 (CYP1A1). Il P450 non gioca un ruolo importante nel metabolismo di abacavir e abacavir mostra un limitato potenziale di inibire il metabolismo mediato da CYP3A4. Abacavir, in concentrazioni clinicamente rilevanti, ha anche mostrato di non inibire, *in vitro*, gli enzimi CYP2C9 o CYP2D6. Negli studi clinici, non è stata osservata induzione del metabolismo epatico. Pertanto, vi sono scarse probabilità di interazioni con i

PI antiretrovirali ed altri medicinali metabolizzati dai principali enzimi del P450. Gli studi clinici hanno dimostrato che non ci sono interazioni clinicamente significative fra abacavir, zidovudina e lamivudina.

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

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

Metadone: in uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di 600 mg di abacavir, due volte al giorno, con metadone, ha mostrato una riduzione del 35% della C_{max} di abacavir e un ritardo di un'ora della t_{max} , ma la AUC era immutata. Le modifiche della farmacocinetica di abacavir non sono state considerate clinicamente rilevanti. In questo studio abacavir ha aumentato la clearance sistemica media del metadone del 22%. Non è pertanto possibile escludere l'induzione di enzimi metabolizzanti il farmaco. I pazienti che vengono trattati con metadone e abacavir devono essere controllati per la comparsa di sintomi di astinenza, indicativi di un sotto dosaggio, poiché, talvolta, può essere richiesto un adeguamento del dosaggio del metadone.

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

Riociguat: *in vitro*, abacavir inibisce il CYP1A1. La somministrazione concomitante di una singola dose di riociguat (0,5 mg) a pazienti con infezione da HIV che ricevono la combinazione di abacavir/dolutegravir/lamivudina (600mg/50mg/300mg una volta al giorno) ha portato ad una AUC_(0-∞) di riociguat approssimativamente tre volte superiore rispetto alla AUC_(0-∞) storica di riociguat riportata nei soggetti sani. Potrebbe essere necessario ridurre la dose di riociguat. Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di riociguat per le raccomandazioni sul dosaggio

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Disfunzione mitocondriale

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

Allattamento

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

Fertilità

Studi negli animali hanno mostrato che abacavir non ha alcun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

Nei pazienti con ipersensibilità ad abacavir, molte delle reazioni avverse riportate nella tabella di seguito, si verificano comunemente (nausea, vomito, diarrea, febbre, letargia, eruzione cutanea). Pertanto, i pazienti che manifestino uno qualsiasi di questi sintomi, devono essere attentamente controllati per la presenza di tale ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4). Molto raramente, sono stati riportati casi di eritema multiforme, sindrome di Stevens - Johnson o necrolisi epidermica tossica, senza poter escludere un'ipersensibilità ad abacavir. In tali casi i medicinali contenenti abacavir devono essere definitivamente sospesi.

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: anoressia

Molto raro: acidosi lattica

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, vomito, diarrea

Raro: pancreatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea (senza sintomi sistemici)

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

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: febbre, letargia, stanchezza

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni di ipersensibilità ad abacavir

I segni e i sintomi di questa HSR sono elencati di seguito. Questi sono stati identificati sia dagli studi clinici, sia dalla farmacovigilanza successiva all'immissione in commercio. Quelli riportati, con una reazione di ipersensibilità, **in almeno il 10%** dei pazienti, sono evidenziati in grassetto.

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

<i>Cute</i>	Eruzione cutanea (generalmente maculopapulare o orticarioide)
<i>Tratto gastrointestinale</i>	Nausea, vomito, diarrea, dolore addominale , ulcerazioni della bocca
<i>Tratto respiratorio</i>	Dispnea, tosse , mal di gola, sindrome da distress respiratorio nell'adulto, insufficienza respiratoria
<i>Varie</i>	Febbre, letargia, malessere , edema, linfadenopatia, ipotensione, congiuntivite, anafilassi
<i>Neurologia/Psichiatria</i>	Cefalea , parestesia
<i>Ematologia</i>	Linfopenia
<i>Fegato/pancreas</i>	Alterazione dei test di funzionalità epatica , epatite, insufficienza epatica
<i>Apparato muscoloscheletrico</i>	Mialgia , raramente miolisi, artralgia, creatina fosfochinasi aumentata
<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 da abacavir, provoca un'immediata ricomparsa dei sintomi entro poche ore. Tale ricomparsa dell'HSR assume, generalmente, una forma più grave di quella verificatasi all'inizio e può comprendere sia ipotensione pericolosa per la vita che la morte. Reazioni simili si sono verificate non frequentemente, 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 osservate reazioni di ipersensibilità in pazienti che avevano ripreso la terapia e che non avevano manifestato in precedenza sintomi di HSR (ossia, pazienti precedentemente considerati come essere tolleranti ad abacavir).

Parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale, il peso e i livelli ematici di lipidi e 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 (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati anche segnalati disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune), in un contesto di riattivazione immunitaria; tuttavia, il tempo di insorgenza osservato 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 segnalati, soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Variazioni dei parametri biochimici di laboratorio

Negli studi clinici controllati, le anomalie di laboratorio, correlate al trattamento con Ziagen, non sono state frequenti e la loro incidenza non è stata diversa nei pazienti trattati con Ziagen ed in quelli appartenenti ai gruppi di controllo.

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici, sono state somministrate ai pazienti dosi singole fino a 1200 mg e dosi giornaliere di abacavir fino a 1800 mg. Non è stata osservata alcuna reazione avversa aggiuntiva rispetto a quelle riportate per le dosi normali. Gli effetti di dosi più elevate non sono noti. Se si verifica un sovradosaggio, il paziente deve essere controllato per la comparsa di segni di tossicità (vedere paragrafo 4.8) e deve esser sottoposto a trattamento standard di sostegno, come necessario. Non è noto se abacavir possa essere eliminato per mezzo della dialisi peritoneale o della emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, codice ATC: J05AF06

Meccanismo d'azione

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

Resistenza

Resistenza in vitro

Sono stati selezionati, *in vitro*, isolati di HIV-1 resistenti ad abacavir: essi sono associati a specifiche modifiche genotipiche nelle regioni del codone della trascrittasi inversa (TI) (codoni M184V, K65R, L74V, e Y115F). La resistenza virale ad abacavir si sviluppa in modo relativamente lento *in vitro*, poiché richiede mutazioni multiple per un aumento clinicamente rilevante della EC₅₀ sul virus selvaggio.

Resistenza in vivo (pazienti naïve alla terapia)

Negli studi clinici pivotal, isolati dalla maggior parte dei pazienti, che vanno incontro a fallimento virologico con un regime contenente abacavir, hanno mostrato o nessun cambiamento relativo agli NRTI rispetto al valore basale (45%) o la sola selezione di mutazioni M184V o M184I (45%). La frequenza di selezione complessiva per M184V o M184I è risultata elevata (54%) e meno comune è risultata la selezione di mutazioni L74V (5%), K65R (1%) e Y115F (1%). Si è scoperto che l'inclusione 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	291
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%)
TAMs ³	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 Mutazioni degli Analoghi della Timidina (*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 di timidina, zidovudina (22/86, 26%).

Resistenza in vivo (pazienti già sottoposti alla terapia)

Negli isolati clinici di pazienti con replicazione virale non controllata, che sono stati pre-trattati con altri analoghi inibitori nucleosidici e ai quali erano resistenti, è stata dimostrata una riduzione clinicamente significativa della sensibilità ad abacavir. In una meta-analisi di 5 studi clinici, dove abacavir è stato aggiunto ad una terapia di intensificazione, su 166 soggetti, 123 (74%) hanno sviluppato M184V/I, 50 (30%) hanno sviluppato T215Y/F, 45 (27%) hanno sviluppato M41L, 30 (18%) hanno sviluppato K70R e 25 (15%) hanno sviluppato D67N. K65R era assente e L74V e Y115F non erano comuni (≤3%). Il modello di regressione logistica del valore predittivo per il genotipo (aggiustato al valore basale della concentrazione plasmatica 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^a settimana ($p=0,015$) o a 4 o più mutazioni alla 24^a settimana mediana ($p\leq 0,012$). Inoltre, l'introduzione dell'aminoacido nella posizione 69 o la mutazione Q151M, generalmente trovate in combinazione con A62V, V751, F77L e F116Y, provocano 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%
Quattro o più mutazioni NRTI associate	28	-0,07	11%

Resistenza fenotipica e resistenza crociata

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

È improbabile la resistenza crociata fra abacavir e antiretrovirali appartenenti ad altre classi (ad es., i PI o gli NNRTI).

Efficacia e sicurezza clinica

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

Somministrazione due volte al giorno (300 mg)

• Adulti *naïve* alla terapia

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

Uno studio clinico negli adulti, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, ha confrontato l'associazione di abacavir, lamivudina e zidovudina con l'associazione di indinavir, lamivudina e zidovudina. A causa dell'alta proporzione di interruzioni premature (il 42% dei pazienti ha interrotto il trattamento randomizzato entro la 48^a settimana), non può essere tratta nessuna conclusione definitiva riguardo all'equivalenza dei due regimi di trattamento alla 48^a settimana. Benché un simile effetto antivirale sia stato osservato tra i regimi contenenti abacavir ed indinavir, in termini di proporzione di pazienti con carica virale non rilevabile (≤ 400 copie/ml; analisi *intention to treat* (ITT), 47% contro 49%; come *treated analysis* (AT), 86% contro 94%, rispettivamente, per le associazioni abacavir e

indinavir), i risultati favorivano la combinazione con indinavir, in particolare nel gruppo di pazienti con alta carica virale (>100.000 copie/ml all'inizio del trattamento; ITT, rispettivamente, 46% contro 55%; AT, 84% contro 93%, per abacavir e indinavir).

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

ACTG5095 è stato uno studio randomizzato (1:1:1), in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 1147 pazienti con infezione da HIV, mai trattati con terapia antiretrovirale (*naïve*), che confrontava tre regimi: zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) verso ZDV/3TC/EFV, verso ZDV/3TC/ABC. Dopo un follow-up mediano di 32 settimane, la triplice terapia con i tre nucleosidi ZDV/3TC/ABC, dal punto di vista virologico, ha mostrato di essere inferiore rispetto agli altri due gruppi, a prescindere dalla carica virale all'inizio del trattamento (inferiore o superiore a 100.000 copie/ml), con il 26 % dei soggetti nel gruppo ZDV/3TC/ABC, il 16% nel gruppo ZDV/3TC/EFV e il 13% nel gruppo trattato con 4 farmaci classificati come aventi un fallimento virologico (HIV RNA >200 copie/ml). Alla 48^a settimana la percentuale di soggetti con HIV RNA < 50 copie/ml risultava, rispettivamente, pari al 63 %, 80 % e 86% per i gruppi ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV e ZDV/3TC/ABC/EFV. Lo *study Data Safety Monitoring Board* ha interrotto il braccio ZDV/3TC/ABC in quel momento a causa di un maggior numero di pazienti con fallimento virologico. I gruppi rimanenti hanno continuato in cieco. Dopo un follow-up mediano di 144 settimane, il 25 % dei soggetti nel gruppo ZDV/3TC/ABC/EFV, il 26% dei soggetti nel gruppo ZDV/3TC/EFV, venivano classificati come aventi un fallimento virologico. Non vi è stata alcuna differenza significativa nei tempi di comparsa del primo fallimento virologico ($p=0,73$, test dei ranghi logaritmici *-log-rank test*) tra i due gruppi di trattamento. In questo studio l'aggiunta di abacavir al gruppo ZDV/3TC/EFV non ha migliorato l'efficacia in maniera significativa.

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

- *Adulti già sottoposti alla terapia*

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

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

Somministrazione una volta al giorno (600 mg)

- *Adulti naïve alla terapia*

Il regime posologico con abacavir una volta al giorno, è supportato 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 con infezione da HIV asintomatici, stadio A – (Centro per il controllo e la prevenzione della malattia - *Centre for Disease Control and Prevention* - CDC-). I pazienti sono stati randomizzati per ricevere abacavir 600 mg una volta al giorno oppure 300 mg due volte al giorno, in combinazione con efavirenz e lamivudina somministrati una volta al giorno. Per entrambi i regimi di trattamento è stato osservato un successo clinico simile (stima puntuale della differenza dei trattamenti -1,7, 95 % IC -8,4, 4,9). Da questi risultati si può concludere, con un intervallo di confidenza del 95%, che la differenza reale non è maggiore dell'8,4 % in favore del regime di due volte al giorno. Questa potenziale differenza è sufficientemente piccola per giungere 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 (rispettivamente, 10 % e 8 %). 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 di una volta al giorno, rispetto al gruppo abacavir al regime di due volte al giorno. Non può essere tratta alcuna conclusione definitiva, dal momento che i dati provenienti da questo studio sono limitati. I dati a lungo termine con abacavir, impiegato al regime posologico di una volta al giorno (oltre le 48 settimane), sono al momento limitati.

- *Adulti già sottoposti alla terapia*

Nello studio CAL30001, 182 pazienti già sottoposti al trattamento, in fallimento virologico, sono stati randomizzati e ricevevano un trattamento sia con la combinazione a dose fissa di abacavir/lamivudina (FDC) una volta al giorno o con abacavir 300 mg due volte al giorno più lamivudina 300 mg una volta al giorno, entrambi i gruppi in combinazione con tenofovir e un PI o un NNRTI, per 48 settimane. I risultati indicano che il gruppo di trattamento con FDC era non inferiore al gruppo di trattamento con abacavir due volte al giorno, sulla base di riduzioni simili dei livelli di HIV-1 RNA, misurati come area media sotto la curva meno il basale (AAUCMB, rispettivamente, -1,65 log₁₀ copie/ml verso -1,83 log₁₀ copie/ml, 95 % IC -0,13, 0,38). Anche le percentuali con HIV-1 RNA < 50 copie/ml (50 % contro 47 %) e < 400 copie/ml (54 % contro 57 %) erano simili in ciascun gruppo (popolazione ITT). Tuttavia, dal momento che in questo studio sono stati inclusi pazienti trattati solo moderatamente 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, con un trattamento di prima linea con un regime contenente abacavir 300 mg più lamivudina 150 mg, entrambi somministrati al dosaggio di due volte al giorno e un PI o un NNRTI, sono stati randomizzati per continuare questo regime di trattamento o a passare al regime contenente abacavir/lamivudina FDC più un PI o un NNRTI per 48 settimane. I risultati mostrano che il gruppo in trattamento con FDC ha ottenuto un risultato virologico simile (non inferiore) al gruppo trattato con abacavir più lamivudina, sulla base della percentuale di soggetti con HIV-1 RNA < 50 copie/ml (rispettivamente, 90 % e 85 %, 95 % IC -2,7, 13,5).

Ulteriori informazioni

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

Abacavir penetra nel liquido cefalorachidiano (vedere paragrafo 5.2) e ha mostrato di ridurre i livelli di HIV-1 RNA nel liquor. Tuttavia, non si è osservato alcun effetto sulle prestazioni neuropsicologiche, quando veniva somministrato in pazienti con complesso AIDS-demenza.

Popolazione pediatrica

Un confronto randomizzato di un regime di trattamento che comprendeva il dosaggio di una volta al giorno, rispetto a quello di due volte al giorno, di abacavir e lamivudina, è stato condotto all'interno di uno studio randomizzato, multicentrico, controllato, di pazienti pediatrici con infezione da HIV. 1206 pazienti pediatrici, di età compresa tra 3 mesi e 17 anni, sono stati arruolati nello studio clinico ARROW (COL105677) e il dosaggio è stato stabilito secondo le raccomandazioni di dosaggio per fascia di peso delle linee guida di trattamento dell'Organizzazione Mondiale Della Sanità (*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006*). Dopo 36 settimane di un regime che comprendeva abacavir e lamivudina due volte al giorno, 669 soggetti eleggibili sono stati randomizzati per continuare la posologia di due volte al giorno o per passare ad abacavir e lamivudina una volta al giorno, per almeno 96 settimane. Da notare che da questo studio non sono stati ottenuti dati clinici disponibili per i bambini al di sotto di un anno d'età. I risultati sono riassunti nella tabella di seguito.

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

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

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

La somministrazione delle compresse frantumate, con una piccola quantità di cibo semi-solido o liquido, non dovrebbe avere un impatto sulla qualità farmaceutica e, pertanto, non dovrebbe portare ad una alterazione dell'effetto clinico. Questa conclusione si basa su dati chimico-fisici e di farmacocinetica, presumendo che il paziente frantumi la compressa, la utilizzi al 100% e la ingerisca immediatamente.

Distribuzione

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

Studi condotti su pazienti con infezione da HIV hanno evidenziato la buona penetrazione di abacavir nel liquido cefalorachidiano, con un rapporto delle AUC liquor/plasma compreso fra 30 e 44%. Quando abacavir è somministrato alla dose di 600 mg due volte al giorno, i valori osservati delle concentrazioni di picco sono 9 volte superiori della IC₅₀ di abacavir che è di 0,08 µg/ml o 0,26 µM.

Gli studi *in vitro* sul legame con le proteine plasmatiche indicano che abacavir, a concentrazioni terapeutiche, mostra un legame con le proteine plasmatiche di grado basso-moderato (circa 49%). Ciò indica una bassa probabilità di interazioni con altri medicinali per spiazzamento del sito di legame con le proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Farmacocinetica intracellulare

In uno studio condotto 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, allo stato stazionario (*steady-state*), la media geometrica dell'emivita terminale del carbovir-TP intracellulare 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 condotto su 27 pazienti con infezione da HIV, le esposizioni a carbovir-TP-intracellulare sono state maggiori con il regime terapeutico di abacavir 600 mg una volta al giorno ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max24,ss} + 99\%$ e $C_{trough} + 18\%$), rispetto al regime terapeutico di abacavir 300 mg due volte al giorno. Complessivamente, questi dati supportano l'impiego di abacavir 600 mg una volta al giorno per il trattamento dei pazienti con infezione da HIV. Inoltre, l'efficacia e la sicurezza di abacavir, somministrato una volta al giorno, è stata dimostrata in uno studio clinico pivotal (CNA30021 vedere paragrafo 5.1 Esperienza clinica).

Popolazioni speciali di pazienti

Compromissione epatica

Abacavir è metabolizzato principalmente dal fegato. La farmacocinetica di abacavir è stata studiata nei pazienti con lieve compromissione epatica (punteggio Child-Pugh 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) $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{ml}$. I risultati mostravano che vi era un aumento medio di 1,89 volte, (90% CI) [1,32; 2,70], nella AUC di abacavir, e di 1,58 volte [1,22; 2,04], nell'emivita di eliminazione. Nei pazienti con compromissione epatica lieve, non è possibile alcuna raccomandazione definitiva relativa alla riduzione della dose, a causa della considerevole variabilità dell'esposizione ad abacavir.

Abacavir è sconsigliato nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa.

Compromissione renale

Abacavir è metabolizzato principalmente dal fegato con, approssimativamente, il 2% di abacavir escreto, immodificato, nelle urine. In pazienti con malattia renale all'ultimo stadio, la farmacocinetica di abacavir è simile a quella dei pazienti con normale funzionalità renale. Pertanto, nei pazienti con compromissione renale, nessuna riduzione della dose è richiesta. Sulla base di una limitata esperienza, Ziagen dovrebbe essere evitato nei pazienti con malattia renale all'ultimo stadio.

Popolazione pediatrica

Secondo studi clinici condotti nei bambini, abacavir è rapidamente e ben assorbito dalle formulazioni di soluzione orale e compresse, somministrate ai bambini. L'esposizione plasmatica di abacavir, se somministrato alla stessa dose, ha mostrato di essere la stessa per entrambe le formulazioni. I bambini trattati con la soluzione orale di abacavir, secondo il regime posologico raccomandato, ottengono un'esposizione plasmatica di abacavir simile a quella degli adulti. I bambini trattati, per via orale, con le compresse di abacavir, secondo il regime posologico raccomandato, raggiungono un'esposizione plasmatica di abacavir maggiore rispetto ai bambini trattati con la soluzione orale, poiché dosi maggiori mg/kg vengono somministrate con la formulazione in compresse.

Non ci sono dati sufficienti per raccomandare l'uso di Ziagen nei bambini di età inferiore a tre mesi. Dati limitati disponibili indicano che una dose di 2 mg/kg di soluzione orale, nei neonati di età inferiore ai 30 giorni, fornisce valori di AUC simili o maggiori rispetto alla dose di 8 mg/kg di soluzione orale somministrata ai bambini più grandi.

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

Riassunto degli studi, allo Steady-State dell'AUC plasmatica (0-24) (µg.ora/ml) di lamivudina e confronto statistico relativo alla somministrazione orale di Una volta al giorno e Due volte al giorno

Studio	Gruppo di età	Abacavir 16 mg/kg Media geometrica del dosaggio di una volta al giorno (95% CI)	Abacavir 8 mg/kg Media geometrica del dosaggio di due volte al giorno (95% CI)	Confronto Una volta al giorno- due volte al giorno GLS Mean Ratio (90% CI)
ARROW PK Sub-studio Parte 1	da 3 a 12 anni (N=36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89, 1,08)
PENTA 13	da 2 a 12 anni (N=14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	da 3 a 36 mesi (N=18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

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

Anziani

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

La maggior parte di questi tumori si manifestava alle dosi più alte 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 manifestava a dosi di 110 mg/kg nel topo. Nel topo e nel ratto, l'esposizione sistemica senza effetti era equivalente a 3-7 volte l'esposizione sistemica nell'uomo durante la terapia. Benchè il potenziale cancerogeno nell'uomo sia sconosciuto, questi dati suggeriscono che il rischio di cancerogenesi nell'uomo venga superato dal potenziale beneficio clinico.

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

A seguito della somministrazione di abacavir per due anni, nel cuore del topo e del ratto, è stata osservata una lieve degenerazione del miocardio. Le esposizioni sistemiche erano pari a dosi da 7 a 24

volte l'esposizione sistemica attesa nell'uomo. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è stata determinata.

In studi di tossicologia della riproduzione, è stata osservata tossicità embrionale e fetale nel ratto, ma non nel coniglio. Queste osservazioni includevano diminuzione del peso corporeo del feto, edema fetale e incremento delle anomalie/malformazioni dello scheletro, morti precoci intra-uterine e nati morti. A causa di questa tossicità embrio-fetale, non può essere tratta alcuna conclusione riguardo al potenziale teratogeno di abacavir.

Uno studio di fertilità nel ratto ha mostrato che abacavir non ha effetti sulla fertilità maschile e femminile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Sodio amido glicolato
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra.

Rivestimento della compressa

Triacetina
Metilidrossipropilcellulosa
Titanio diossido
Polisorbato 80
Ferro ossido giallo.

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

Confezioni in blister con pellicola a prova di bambino (polivinile cloruro/alluminio/carta), contenenti 60 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/99/112/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Luglio 1999

Data dell'ultimo rinnovo: 21 Marzo 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ziagen 20 mg/ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione orale contiene 20 mg di abacavir (come solfato).

Eccipienti con effetti noti:

Sorbitolo (E420) 340 mg/ml

Metil-paraidrossibenzoato (E218) 1,5 mg/ml

Propil-paraidrossibenzoato (E216) 0,18 mg/ml

Glicole propilenico (E1520) 50 mg/ml

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale

La soluzione orale è una soluzione acquosa giallastra da limpida a leggermente opalescente, il cui colore nel tempo può cambiare verso il marrone.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

La dimostrazione dell'utilità di Ziagen è soprattutto basata sui risultati di studi effettuati con un regime posologico di due volte al giorno, in pazienti adulti mai sottoposti a trattamento (*naïve*) in terapia di combinazione (vedere paragrafo 5.1).

Prima di iniziare il trattamento con abacavir, in ogni paziente affetto da HIV, a prescindere dall'origine etnica, deve essere eseguito uno screening per la presenza dell'allele HLA-B*5701, (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

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

Ziagen può essere assunto con o senza cibo.

Ziagen è disponibile anche nella formulazione compresse.

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

La dose raccomandata di Ziagen è di 600 mg (30 ml) al giorno. Questa può essere somministrata sia come 300 mg (15 ml) due volte al giorno, che come 600 mg (30 ml) una volta al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Bambini (di peso inferiore a 25 kg)

Bambini da un anno di età: la dose raccomandata è 8 mg/kg due volte al giorno o 16 mg/kg una volta al giorno fino ad un massimo di una dose complessiva giornaliera di 600 mg (30 ml).

Bambini da tre mesi ad un anno di età: la dose raccomandata è 8 mg/kg due volte al giorno. Se un regime di due volte al giorno non è fattibile, può essere preso in considerazione un regime di una volta al giorno (16 mg/kg /die). Si deve tenere presente che i dati dal regime di una volta al giorno sono molto limitati in questa popolazione (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Bambini di età inferiore ai tre mesi: l'esperienza nei bambini di età inferiore ai tre mesi è limitata (vedere paragrafo 5.2).

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Nei pazienti con disfunzione renale non è necessario alcun adeguamento del dosaggio di Ziagen. Tuttavia, Ziagen è sconsigliato nei pazienti con malattia renale all'ultimo stadio (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

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

Anziani

Nei pazienti di età superiore ai 65 anni, attualmente non sono disponibili dati di farmacocinetica.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni di ipersensibilità (vedere anche paragrafo 4.8)

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

Nei pazienti con test positivo per la presenza dell'allele HLA-B*5701 è elevato il rischio che si verifichi una HSR da abacavir. Tuttavia, nei pazienti che non possiedono tale allele, HSR da abacavir sono state osservate con una frequenza minore.

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.
- Ziagen non deve mai essere iniziato nei pazienti con positività per la presenza dell'allele HLA-B*5701, e nemmeno nei pazienti con negatività per l'allele HLA-B*5701 che hanno avuto una sospetta HSR da abacavir in un precedente regime terapeutico contenente abacavir (ad es., Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- **Ziagen deve essere interrotto immediatamente**, se si sospetta una HSR, anche in assenza di allele HLA-B*5701. Un ritardo nella interruzione del trattamento con Ziagen, dopo l'insorgenza di ipersensibilità, provoca una reazione pericolosa per la vita.
- dopo l'interruzione del trattamento con Ziagen per motivi di sospetta HSR, **Ziagen o qualsiasi altro medicinale contenente abacavir** (ad es., Kivexa, Trizivir, Triumeq) **non devono mai più essere risomministrati**.
- dopo una sospetta HSR da abacavir, la riassunzione di medicinali contenenti abacavir può provocare un'immediata ricomparsa dei sintomi entro poche ore. La ricomparsa dei sintomi è generalmente più severa della manifestazione 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 la soluzione orale rimanente di Ziagen.

Descrizione clinica di HSR da abacavir

L'HSR da abacavir è stata ben caratterizzata nel corso degli studi clinici e durante l'esposizione successiva all'immissione in commercio. 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 da abacavir includono febbre e/o eruzione cutanea. Altri segni e sintomi che sono stati osservati come parte della HSR ad abacavir sono descritti in dettaglio nel paragrafo 4.8 (Descrizione delle reazioni avverse selezionate), inclusi sintomi respiratori e gastrointestinali. È importante sottolineare che tali sintomi **possono condurre ad una diagnosi errata di HSR come malattia respiratoria (polmonite, bronchite, faringite), o gastroenterite**.

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

Raramente pazienti che hanno interrotto abacavir per ragioni diverse dai sintomi dell'HSR sono andati incontro a reazioni pericolose per la vita entro qualche ora dalla ripresa della terapia con abacavir (vedere paragrafo 4.8 Descrizione delle reazioni avverse selezionate). In tali pazienti, la riassunzione di abacavir deve essere fatta in un ambiente dove sia disponibile un pronto intervento medico.

Disfunzione mitocondriale dopo esposizione *in utero*

Gli analoghi nucleosidici e nucleotidici possono influire sulla funzione mitocondriale a vari livelli, 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 state segnalate patologie neurologiche ad insorgenza tardiva (ipertonica, convulsioni, comportamento anormale). Non è noto attualmente se tali patologie neurologiche siano transitorie o permanenti. Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per qualsiasi bambino esposto, *in utero*, ad analoghi nucleosidici e nucleotidici che presenti manifestazioni cliniche severe ad eziologia non nota, in

particolare manifestazioni neurologiche. Questi risultati non modificano le attuali raccomandazioni nazionali relative all'uso di una terapia antiretrovirale nelle donne in gravidanza, al fine di prevenire la trasmissione verticale dell'HIV.

Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici di lipidi e glucosio. Tali modifiche possono essere in parte correlate al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto dovuto al trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste una robusta evidenza che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli ematici di lipidi e glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Pancreatite

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

Terapia con tre nucleosidi

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

È stata osservata una elevata frequenza di casi di fallimento virologico e di comparsa di resistenza in fase precoce di trattamento, quando abacavir è stato associato a tenofovir disoproxil fumarato e lamivudina, somministrati una volta al giorno.

Malattia epatica

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

I pazienti con pre-esistente disfunzione epatica, comprendente l'epatite cronica attiva, durante la terapia antiretrovirale di combinazione, presentano una aumentata frequenza di anomalie della funzionalità epatica e devono essere monitorati secondo la pratica clinica consueta. Qualora, in tali pazienti, si evidenzia un peggioramento della malattia epatica, si deve prendere in considerazione la sospensione o la definitiva interruzione del trattamento.

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

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 concomitante terapia antivirale per l'epatite B o C, si faccia riferimento anche alle relative informazioni di tali medicinali.

Malattia renale

Ziagen non deve essere somministrato a pazienti con malattia renale all'ultimo stadio (vedere paragrafo 5.2).

Eccipienti

Ziagen soluzione orale contiene 340 mg/ml di sorbitolo. Quando viene somministrato secondo le dosi raccomandate, ogni dose di 15 ml contiene circa 5 g di sorbitolo. I pazienti con rari problemi di intolleranza ereditaria al fruttosio non devono prendere questo medicinale. Il sorbitolo può avere un lieve effetto lassativo. Il potere calorico del sorbitolo è di 2,6 kcal/g.

Ziagen soluzione orale contiene metil paraidrossibenzoato e propil paraidrossibenzoato che possono causare reazioni allergiche (che possono insorgere con ritardo).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per unità di dosaggio, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

Ziagen soluzione orale contiene 50 mg/ml di glicole propilenico. Se assunta secondo le raccomandazioni di posologia, ogni dose da 15 ml contiene circa 750 mg di glicole propilenico.

- La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi, come etanolo, può indurre effetti avversi nei bambini di età inferiore ai 5 anni.
- Sebbene non sia stato dimostrato che glicole propilenico causi effetti tossici sulla riproduzione e lo sviluppo negli animali o nell'uomo, può raggiungere il feto ed è stato ritrovato nel latte materno. Come conseguenza, la somministrazione di glicole propilenico a pazienti in gravidanza o in allattamento deve essere presa in considerazione dopo una valutazione del beneficio rischio per ogni singolo paziente.
- Il monitoraggio clinico è richiesto nei pazienti con funzione renale o epatica compromessa, a causa di vari eventi avversi attribuiti a glicole propilenico come disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), danno renale acuto e disfunzione epatica.

Sindrome da riattivazione immunitaria

Nei pazienti affetti da HIV, con deficienza immunitaria severa all'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (*antiretroviral combination therapy* - CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o l'aggravamento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti di ciò sono la retinite da citomegalovirus, le infezioni da *Mycobacterium* generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis carinii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e, se necessario, deve essere instaurato un adeguato trattamento. Sono stati anche segnalati disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune), in un contesto di riattivazione immunitaria; tuttavia, il tempo di insorgenza osservato è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati segnalati 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 dolore e rigidità articolari o difficoltà nel movimento.

Infezioni opportunistiche

I pazienti che ricevono Ziagen o altre terapie antiretrovirali possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche ed altre complicanze dell'infezione da HIV. Pertanto, i pazienti devono rimanere sotto stretta osservazione clinica da parte di medici esperti nel trattamento di tali patologie associate all'HIV.

Eventi cardiovascolari

Sebbene i dati disponibili da studi clinici e osservazionali con abacavir mostrino risultati contraddittori, diversi studi suggeriscono un aumento del rischio di eventi cardiovascolari (in particolare infarto del miocardio) nei pazienti trattati con abacavir. Pertanto, quando si prescrive Ziagen, si devono intraprendere azioni per minimizzare tutti i fattori di rischio modificabili (ad es., fumo, ipertensione e iperlipidemia).

Inoltre, quando si trattano pazienti ad alto rischio cardiovascolare, si devono prendere in considerazione opzioni terapeutiche alternative al regime contenente abacavir.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La possibilità che il P450 medi interazioni di abacavir con altri medicinali, è bassa. Studi *in vitro* hanno dimostrato che abacavir può potenzialmente inibire il citocromo P450 1A1 (CYP1A1). Il P450 non gioca un ruolo importante nel metabolismo di abacavir e abacavir mostra un limitato potenziale di inibire il metabolismo mediato da CYP3A4. Abacavir, in concentrazioni clinicamente rilevanti, ha anche mostrato di non inibire, *in vitro*, gli enzimi CYP2C9 o CYP2D6. Negli studi clinici, non è stata osservata induzione del metabolismo epatico. Pertanto, vi sono scarse probabilità di interazioni con i PI antiretrovirali ed altri medicinali metabolizzati dai principali enzimi del P450. Gli studi clinici hanno dimostrato che non ci sono interazioni clinicamente significative fra abacavir, zidovudina e lamivudina.

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

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

Metadone: in uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di 600 mg di abacavir due volte al giorno, con metadone, ha mostrato una riduzione del 35% della C_{max} di abacavir e un ritardo di un'ora della t_{max} , ma la AUC era immutata. Le modifiche della farmacocinetica di abacavir non sono state considerate clinicamente rilevanti. In questo studio abacavir ha aumentato la clearance sistemica media del metadone del 22%. Non è pertanto possibile escludere l'induzione di enzimi metabolizzanti il farmaco. I pazienti che vengono trattati con metadone e abacavir devono essere controllati per la comparsa di sintomi di astinenza, indicativi di un sotto dosaggio, poiché, talvolta, può essere richiesto un adeguamento del dosaggio del metadone.

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

Riociguat: *in vitro*, abacavir inibisce il CYP1A1. La somministrazione concomitante di una singola dose di riociguat (0,5 mg) a pazienti con infezione da HIV che ricevono la combinazione di abacavir/dolutegravir/lamivudina (600mg/50mg/300mg una volta al giorno) ha portato ad una AUC_(0-∞) di riociguat approssimativamente tre volte superiore rispetto alla AUC_(0-∞) storica di riociguat riportata nei soggetti sani. Potrebbe essere necessario ridurre la dose di riociguat. Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di riociguat per le raccomandazioni sul dosaggio

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Come regola generale, quando si decide di impiegare agenti antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV, nelle donne in gravidanza e, conseguentemente, per la riduzione del rischio di trasmissione verticale dell'HIV al neonato, si devono prendere in considerazione sia i dati nell'animale, così come l'esperienza clinica nelle donne in gravidanza.

Gli studi nell'animale hanno mostrato, nel ratto, ma non nel coniglio, tossicità per l'embrione e per il feto in sviluppo (vedere paragrafo 5.3). Nei modelli animali, abacavir si è mostrato essere cancerogeno (vedere paragrafo 5.3). Nell'uomo, la rilevanza clinica di questi dati non è nota. Nell'uomo è stato dimostrato che si verifica un passaggio transplacentare di abacavir e/o dei suoi metaboliti correlati.

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

Disfunzione mitocondriale

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

Allattamento

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

Fertilità

Studi negli animali hanno mostrato che abacavir non ha alcun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

Nei pazienti con ipersensibilità ad abacavir, molte delle reazioni avverse riportate nella tabella di seguito, si verificano comunemente (nausea, vomito, diarrea, febbre, letargia, eruzione cutanea). Pertanto, i pazienti che manifestino uno qualsiasi di questi sintomi, devono essere attentamente controllati per la presenza di tale ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4). Molto raramente, sono stati riportati casi di eritema multiforme, sindrome di Stevens - Johnson o necrolisi epidermica tossica, senza poter escludere un'ipersensibilità ad abacavir. In tali casi i medicinali contenenti abacavir devono essere definitivamente sospesi.

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: anoressia

Molto raro: acidosi lattica

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, vomito, diarrea

Raro: pancreatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea (senza sintomi sistemici)

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

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: febbre, letargia, stanchezza

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni di ipersensibilità ad abacavir

I segni e i sintomi di questa HSR sono elencati di seguito. Questi sono stati identificati sia dagli studi clinici, sia dalla farmacovigilanza successiva all'immissione in commercio. Quelli riportati, con una reazione di ipersensibilità, **in almeno il 10%** dei pazienti, sono evidenziati in grassetto.

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

<i>Cute</i>	Eruzione cutanea (generalmente maculopapulare o orticarioide)
<i>Tratto gastrointestinale</i>	Nausea, vomito, diarrea, dolore addominale , ulcerazioni della bocca
<i>Tratto respiratorio</i>	Dispnea, tosse , mal di gola, sindrome da distress respiratorio nell'adulto, insufficienza respiratoria
<i>Varie</i>	Febbre, letargia, malessere , edema, linfadenopatia, ipotensione, congiuntivite, anafilassi
<i>Neurologia/Psichiatria</i>	Cefalea , parestesia
<i>Ematologia</i>	Linfopenia
<i>Fegato/pancreas</i>	Alterazione dei test di funzionalità epatica , epatite, insufficienza epatica
<i>Apparato muscoloscheletrico</i>	Mialgia , raramente miolisi, artralgia, creatina fosfochinasi aumentata
<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 da abacavir, provoca un'immediata ricomparsa dei sintomi entro poche ore. Tale ricomparsa dell'HSR assume, generalmente, una forma più grave di quella verificatasi all'inizio e può comprendere sia ipotensione pericolosa per la vita che la morte. Reazioni simili si sono verificate non frequentemente, 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 osservate reazioni di ipersensibilità in pazienti che avevano ripreso la terapia e che non avevano manifestato in precedenza sintomi di HSR (ossia, pazienti precedentemente considerati come essere tolleranti ad abacavir).

Parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale, il peso e i livelli ematici di lipidi e 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 (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati anche segnalati disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune), in un contesto di riattivazione immunitaria; tuttavia, il tempo di insorgenza osservato 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 segnalati, soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Variazioni dei parametri biochimici di laboratorio

Negli studi clinici controllati, le anomalie di laboratorio, correlate al trattamento con Ziagen, non sono state frequenti e la loro incidenza non è stata diversa nei pazienti trattati con Ziagen ed in quelli appartenenti ai gruppi di controllo.

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici, sono state somministrate ai pazienti dosi singole fino a 1200 mg e dosi giornaliere di abacavir fino a 1800 mg. Non è stata osservata alcuna reazione avversa aggiuntiva rispetto a quelle riportate per le dosi normali. Gli effetti di dosi più elevate non sono noti. Se si verifica un sovradosaggio, il paziente deve essere controllato per la comparsa di segni di tossicità (vedere paragrafo 4.8) e deve esser sottoposto a trattamento standard di sostegno, come necessario. Non è noto se abacavir possa essere eliminato per mezzo della dialisi peritoneale o della emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, codice ATC: J05AF06

Meccanismo d'azione

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

Resistenza

Resistenza in vitro

Sono stati selezionati, *in vitro*, isolati di HIV-1 resistenti ad abacavir: essi sono associati a specifiche modifiche genotipiche nelle regioni del codone della trascrittasi inversa (TI) (codoni M184V, K65R, L74V, e Y115F). La resistenza virale ad abacavir si sviluppa in modo relativamente lento *in vitro*, poiché richiede mutazioni multiple per un aumento clinicamente rilevante della EC₅₀ sul virus selvaggio.

Resistenza in vivo (pazienti naïve alla terapia)

Negli studi clinici pivotal, isolati dalla maggior parte dei pazienti, che vanno incontro a fallimento virologico con un regime contenente abacavir, hanno mostrato o nessun cambiamento relativo agli NRTI rispetto al valore basale (45%) o la sola selezione di mutazioni M184V o M184I (45%). La frequenza di selezione complessiva per M184V o M184I è risultata elevata (54%) e meno comune è risultata la selezione di mutazioni L74V (5%), K65R (1%) e Y115F (1%). Si è scoperto che l'inclusione 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	291
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%)
TAMs ³	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 Mutazioni degli Analoghi della Timidina (*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 di timidina, zidovudina (22/86, 26%).

Resistenza in vivo (pazienti già sottoposti alla terapia)

Negli isolati clinici di pazienti con replicazione virale non controllata, che sono stati pre-trattati con altri analoghi inibitori nucleosidici e ai quali erano resistenti, è stata dimostrata una riduzione clinicamente significativa della sensibilità ad abacavir. In una meta analisi di 5 studi clinici, dove abacavir è stato aggiunto ad una terapia di intensificazione, su 166 soggetti, 123 (74%) hanno sviluppato M184V/I, 50 (30%) hanno sviluppato T215Y/F, 45 (27%) hanno sviluppato M41L, 30 (18%) hanno sviluppato K70R e 25 (15%) hanno sviluppato D67N. K65R era assente e L74V e Y115F non erano comuni (≤3%). Il modello di regressione logistica del valore predittivo per il genotipo (aggiustato al valore basale della concentrazione plasmatica 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^a settimana ($p=0,015$) o a 4 o più mutazioni alla 24^a settimana mediana ($p\leq 0,012$). Inoltre, l'introduzione dell'aminoacido nella posizione 69 o la mutazione Q151M, generalmente trovate in combinazione con A62V, V75I, F77L e F116Y, provocano 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%
Quattro o più mutazioni NRTI associate	28	-0,07	11%

Resistenza fenotipica e resistenza crociata

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

È improbabile la resistenza crociata fra abacavir e antiretrovirali appartenenti ad altre classi (ad es., i PI o gli NNRTI).

Efficacia e sicurezza clinica

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

Somministrazione due volte al giorno (300 mg)

• Adulti *naïve* alla terapia

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

Uno studio clinico negli adulti, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, ha confrontato l'associazione di abacavir, lamivudina e zidovudina con l'associazione di indinavir, lamivudina e zidovudina. A causa dell'alta proporzione di interruzioni premature (il 42% dei pazienti ha interrotto il trattamento randomizzato entro la 48^a settimana), non può essere tratta nessuna conclusione definitiva riguardo all'equivalenza dei due regimi di trattamento alla 48^a settimana. Benché un simile effetto antivirale sia stato osservato tra i regimi contenenti abacavir ed indinavir, in termini di proporzione di pazienti con carica virale non rilevabile (≤ 400 copie/ml; analisi *intention to treat* (ITT), 47% contro 49%; come *treated analysis* (AT), 86% contro 94%, rispettivamente, per le associazioni abacavir e

indinavir), i risultati favorivano la combinazione con indinavir, in particolare nel gruppo di pazienti con alta carica virale (>100.000 copie/ml all'inizio del trattamento; ITT, rispettivamente, 46% contro 55%; AT, 84% contro 93%, per abacavir e indinavir).

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

ACTG5095 è stato uno studio randomizzato (1:1:1), in doppio cieco, controllato con placebo condotto su 1147 pazienti con infezione da HIV, mai trattati con terapia antiretrovirale (*naïve*), che confrontava tre regimi: zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) verso ZDV/3TC/EFV, verso ZDV/3TC/ABC. Dopo un follow-up mediano di 32 settimane, la triplice terapia con i tre nucleosidi ZDV/3TC/ABC, dal punto di vista virologico, ha mostrato di essere inferiore rispetto agli altri due gruppi, a prescindere dalla carica virale all'inizio del trattamento (inferiore o superiore a 100.000 copie/ml), con il 26 % dei soggetti nel gruppo ZDV/3TC/ABC, il 16% nel gruppo ZDV/3TC/EFV e il 13% nel gruppo trattato con 4 farmaci classificati come aventi un fallimento virologico (HIV RNA >200 copie/ml). Alla 48^a settimana la percentuale di soggetti con HIV RNA < 50 copie/ml risultava, rispettivamente, pari al 63 %, 80 % e 86% per i gruppi ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV e ZDV/3TC/ABC/EFV. Lo *study Data Safety Monitoring Board* ha interrotto il braccio ZDV/3TC/ABC in quel momento a causa di un maggior numero di pazienti con fallimento virologico. I gruppi rimanenti hanno continuato in cieco. Dopo un follow-up mediano di 144 settimane, il 25 % dei soggetti nel gruppo ZDV/3TC/ABC/EFV, il 26% dei soggetti nel gruppo ZDV/3TC/EFV, venivano classificati come aventi un fallimento virologico. Non vi è stata alcuna differenza significativa nei tempi di comparsa del primo fallimento virologico ($p=0,73$, test dei ranghi logaritmici - *log-rank test*) tra i due gruppi di trattamento. In questo studio l'aggiunta di abacavir al gruppo ZDV/3TC/EFV non ha migliorato l'efficacia in maniera significativa.

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

- *Adulti già sottoposti alla terapia*

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

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

Somministrazione una volta al giorno (600 mg)

- *Adulti naïve alla terapia*

Il regime posologico con abacavir una volta al giorno, è supportato 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 con infezione da HIV asintomatici, stadio A – (Centro per il controllo e la prevenzione della malattia - *Centre for Disease Control and Prevention* - CDC). I pazienti sono stati randomizzati per ricevere abacavir 600 mg una volta al giorno oppure 300 mg due volte al giorno, in combinazione con efavirenz e lamivudina somministrati una volta al giorno. Per entrambi i regimi di trattamento è stato osservato un successo clinico simile (stima puntuale della differenza dei trattamenti -1,7, 95 % IC-8,4, 4,9). Da questi risultati si può concludere, con un intervallo di confidenza del 95%, che la differenza reale non è maggiore dell'8,4 % in favore del regime di due volte al giorno. Questa potenziale differenza è sufficientemente piccola per giungere 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 (rispettivamente, 10 % e 8 %). 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 di una volta al giorno, rispetto al gruppo abacavir al regime di due volte al giorno. Non può essere tratta alcuna conclusione definitiva, dal momento che i dati provenienti da questo studio sono limitati. I dati a lungo termine con abacavir, impiegato al regime posologico di una volta al giorno (oltre le 48 settimane), sono al momento limitati.

- *Adulti già sottoposti alla terapia*

Nello studio CAL30001, 182 pazienti già sottoposti al trattamento, in fallimento virologico, sono stati randomizzati e ricevevano un trattamento sia con la combinazione a dose fissa di abacavir/lamivudina (FDC) una volta al giorno o con abacavir 300 mg due volte al giorno più lamivudina 300 mg una volta al giorno, entrambi i gruppi in combinazione con tenofovir e un PI o un NNRTI, per 48 settimane. I risultati indicano che il gruppo di trattamento con FDC era non inferiore al gruppo di trattamento con abacavir due volte al giorno, sulla base di riduzioni simili dei livelli di HIV-1 RNA, misurati come area media sotto la curva meno il basale (AAUCMB, rispettivamente, -1,65 log₁₀ copie/ml verso -1,83 log₁₀ copie/ml, 95 % IC-0,13, 0,38). Anche le percentuali con HIV-1 RNA < 50 copie/ml (50 % contro 47 %) e < 400 copie/ml (54 % contro 57 %) erano simili in ciascun gruppo (popolazione ITT). Tuttavia, dal momento che in questo studio sono stati inclusi pazienti trattati solo moderatamente 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, con un trattamento di prima linea con un regime contenente abacavir 300 mg più lamivudina 150 mg, entrambi somministrati al dosaggio di due volte al giorno e un PI o un NNRTI, sono stati randomizzati per continuare questo regime di trattamento o a passare al regime contenente abacavir/lamivudina FDC più un PI o un NNRTI per 48 settimane. I risultati mostrano che il gruppo in trattamento con FDC ha ottenuto un risultato virologico simile (non inferiore) al gruppo trattato con abacavir più lamivudina, sulla base della percentuale di soggetti con HIV-1 RNA < 50 copie/ml (rispettivamente, 90 % e 85 %, IC 95 % - 2,7, 13,5).

Ulteriori informazioni

La sicurezza e l'efficacia di Ziagen, in diversi regimi di differenti associazioni di più farmaci, non sono state ancora completamente stabilite (in particolare nella combinazione con NNRTI). Abacavir penetra nel liquido cefalorachidiano (vedere paragrafo 5.2) e ha mostrato di ridurre i livelli di HIV-1 RNA nel liquor. Tuttavia, non si è osservato alcun effetto sulle prestazioni neuropsicologiche, quando veniva somministrato in pazienti con complesso AIDS-demenza

Popolazione pediatrica

Un confronto randomizzato di un regime di trattamento che comprendeva il dosaggio di una volta al giorno, rispetto a quello di due volte al giorno, di abacavir e lamivudina è stato condotto all'interno di uno studio randomizzato, multicentrico, controllato, di pazienti pediatrici con infezione da HIV. 1206 pazienti pediatrici, di età compresa tra 3 mesi e 17 anni, sono stati arruolati nello studio clinico ARROW (COL105677) e il dosaggio è stato stabilito secondo le raccomandazioni di dosaggio per fascia di peso delle linee guida di trattamento dell'Organizzazione Mondiale Della Sanità (*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006*). Dopo 36 settimane di un regime che comprendeva abacavir e lamivudina due volte al giorno, 669 soggetti eleggibili sono stati randomizzati per continuare la posologia di due volte al giorno o per passare ad abacavir e lamivudina una volta al giorno, per almeno 96 settimane. Da notare che da questo studio non sono stati ottenuti dati clinici disponibili per i bambini al di sotto di un anno d'età. I risultati sono riassunti nella tabella di seguito.

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

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

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

In uno studio separato che confrontava, nei bambini, le combinazioni in aperto di NRTI (con o senza nelfinavir, in cieco), una percentuale maggiore di soggetti trattati con abacavir e lamivudina (71%) o abacavir e zidovudina (60%), aveva HIV-1 RNA ≤400 copie/ml a 48 settimane, rispetto a quelli trattati con lamivudina e zidovudina (47%) [p=0.09, analisi *intention to treat*]. Allo stesso modo, una percentuale maggiore di bambini trattati con combinazioni contenenti abacavir aveva HIV-1 RNA ≤50 copie/ml a 48 settimane (rispettivamente, 53%, 42% e 28%, p=0,07).

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

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

Distribuzione

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

Studi condotti su pazienti con infezione da HIV hanno evidenziato la buona penetrazione di abacavir nel liquido cefalorachidiano, con un rapporto delle AUC liquor/plasma compreso fra 30 e 44%. Quando abacavir è somministrato alla dose di 600 mg due volte al giorno, i valori osservati delle concentrazioni di picco sono 9 volte superiori della IC₅₀ di abacavir che è di 0,08 µg/ml o 0,26 µM.

Gli studi *in vitro* sul legame con le proteine plasmatiche indicano che abacavir, a concentrazioni terapeutiche, mostra un legame con le proteine plasmatiche di grado basso-moderato (circa 49%). Ciò indica una bassa probabilità di interazioni con altri medicinali per spiazzamento del sito di legame con le proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Farmacocinetica intracellulare

In uno studio condotto 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, allo stato stazionario (*steady-state*), la media geometrica dell'emivita terminale del carbovir-TP intracellulare 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 condotto su 27 pazienti con infezione da HIV, le esposizioni a carbovir-TP-intracellulare sono state maggiori con il regime terapeutico di abacavir 600 mg una volta al giorno ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max24,ss} + 99\%$ e $C_{trough} + 18\%$), rispetto al regime terapeutico di abacavir 300 mg due volte al giorno. Complessivamente, questi dati supportano l'impiego di abacavir 600 mg una volta al giorno per il trattamento dei pazienti con infezione da HIV. Inoltre, l'efficacia e la sicurezza di abacavir, somministrato una volta al giorno, è stata dimostrata in uno studio clinico pivotal (CNA30021 vedere paragrafo 5.1 Esperienza clinica).

Popolazioni speciali di pazienti

Compromissione epatica

Abacavir è metabolizzato principalmente dal fegato. La farmacocinetica di abacavir è stata studiata nei pazienti con lieve compromissione epatica (punteggio Child-Pugh 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) $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{ml}$. I risultati mostravano che vi era un aumento medio di 1,89 volte, (90% CI) [1,32; 2,70], nella AUC di abacavir, e di 1,58 volte [1,22; 2,04], nell'emivita di eliminazione. Nei pazienti con compromissione epatica lieve, non è possibile alcuna raccomandazione definitiva relativa alla riduzione della dose, a causa della considerevole variabilità dell'esposizione ad abacavir.

Abacavir è sconsigliato nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa.

Compromissione renale

Abacavir è metabolizzato principalmente dal fegato con, approssimativamente, il 2% di abacavir escreto immodificato nelle urine. In pazienti con malattia renale all'ultimo stadio, la farmacocinetica di abacavir è simile a quella dei pazienti con normale funzionalità renale. Pertanto, nei pazienti con compromissione renale, nessuna riduzione della dose è richiesta. Sulla base di una limitata esperienza, Ziagen dovrebbe essere evitato nei pazienti con malattia renale all'ultimo stadio.

Popolazione pediatrica

Secondo studi clinici condotti nei bambini, abacavir è rapidamente e ben assorbito dalle formulazioni di soluzione orale e compresse somministrate, ai bambini. L'esposizione plasmatica di abacavir, se somministrato alla stessa dose, ha mostrato di essere la stessa per entrambe le formulazioni. I bambini trattati con la soluzione orale di abacavir, secondo il regime posologico raccomandato, ottengono un'esposizione plasmatica di abacavir simile a quella degli adulti. I bambini trattati, per via orale, con le compresse di abacavir, secondo il regime posologico raccomandato, raggiungono un'esposizione plasmatica di abacavir maggiore rispetto ai bambini trattati con la soluzione orale, poiché dosi maggiori mg/kg vengono somministrate con la formulazione in compresse.

Non ci sono dati sufficienti per raccomandare l'uso di Ziagen nei bambini di età inferiore a tre mesi. Dati limitati disponibili indicano che una dose di 2 mg/kg di soluzione orale, nei neonati di età inferiore ai 30 giorni, fornisce valori di AUC simili o maggiori rispetto alla dose di 8 mg/kg di soluzione orale somministrata ai bambini più grandi.

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

Riassunto degli studi, allo Steady-State dell'AUC plasmatica (0-24) (µg.ora/ml) di lamivudina e confronto statistico relativo alla somministrazione orale di Una volta al giorno e Due volte al giorno

Studio	Gruppo di età	Abacavir 16 mg/kg Media geometrica del dosaggio di una volta al giorno (95% CI)	Abacavir 8 mg/kg Media geometrica del dosaggio di due volte al giorno (95% CI)	Confronto Una volta al giorno- due volte al giorno GLS Mean Ratio (90% CI)
ARROW PK Sub-studio Parte 1	da 3 a 12 anni (N=36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89, 1,08)
PENTA 13	da 2 a 12 anni (N=14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	da 3 a 36 mesi (N=18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

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

Anziani

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

La maggior parte di questi tumori si manifestava alle dosi più alte 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 manifestava a dosi di 110 mg/kg nel topo. Nel topo e nel ratto, l'esposizione sistemica senza effetti era equivalente a 3-7 volte l'esposizione sistemica nell'uomo durante la terapia. Benchè il potenziale cancerogeno nell'uomo sia sconosciuto, questi dati suggeriscono che il rischio di cancerogenesi nell'uomo venga superato dal potenziale beneficio clinico.

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

A seguito della somministrazione di abacavir per due anni, nel cuore del topo e del ratto, è stata osservata una lieve degenerazione del miocardio. Le esposizioni sistemiche erano pari a dosi da 7 a 24

volte l'esposizione sistemica attesa nell'uomo. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è stata determinata.

In studi di tossicologia della riproduzione è stata osservata tossicità embrionale e fetale nel ratto, ma non nel coniglio. Queste osservazioni includevano diminuzione del peso corporeo del feto, edema fetale e incremento delle anomalie/malformazioni dello scheletro, morti precoci intra-uterine e nati morti. A causa di questa tossicità embrio-fetale, non può essere tratta alcuna conclusione riguardo al potenziale teratogeno di abacavir.

Uno studio di fertilità nel ratto ha mostrato che abacavir non ha effetti sulla fertilità maschile e femminile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sorbitolo 70% (E420)
Saccarina sodica
Sodio citrato
Acido citrico anidro
Metil-paraidrossibenzoato (E218)
Propil-paraidrossibenzoato (E216)
Glicole propilenico (E1520)
Maltodestrina
Acido lattico
Glicerile triacetato
Aromi artificiali di fragola e banana
Acqua depurata
Sodio idrossido e/o acido cloridrico per la regolazione del pH.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo la prima apertura del contenitore: 2 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ziagen soluzione orale, è fornito in flaconi di polietilene ad alta densità con chiusura a prova di bambino, contenenti 240 ml di soluzione orale.

La confezione contiene anche un adattatore per la siringa in polietilene e una siringa dosatrice per uso orale da 10 ml, composta da un corpo cilindrico in polipropilene (graduato in ml) e da uno stantuffo in polietilene.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Per la misurazione accurata della dose prescritta di soluzione orale, vengono forniti un adattatore in plastica e una siringa dosatrice per uso orale. L'adattatore va inserito all'estremità superiore del flacone e la siringa va attaccata ad esso. Il flacone va capovolto e il corretto volume prelevato.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/99/112/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Luglio 1999

Data dell'ultimo rinnovo: 21 Marzo 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'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 ed indirizzo del (dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Comprese rivestite con film

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Polonia

Soluzione orale

ViiV Healthcare Trading Services UK Limited
12 Riverwalk,
Citywest Business Campus
Dublin 24,
Irlanda

Il foglio illustrativo stampato del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

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 (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

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 le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

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.

Agenzia Italiana del Farmaco