

 24. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Abacavir/Lamivudine "Stada", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

30022

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Abacavir/Lamivudine "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 600 mg abacavir og 300 mg lamivudin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Sunset yellow FCF (E110) 1,86 mg pr. tablet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Orange, filmovertrukne, modificerede kapselformede tabletter. Dimensionerne af tabletten er 19,4 mm×10,4 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Abacavir/Lamivudine "Stada" er indiceret til antiretroviral kombinationsbehandling af humant immundefektvirus (hiv)-infektion hos voksne, unge og børn, der vejer mindst 25 kg (se pkt. 4.4 og 5.1).

Før initiering af behandling med abacavir skal alle hiv-patienter, uanset raceoprindelse, screenes for eventuelt at være bærer af HLA-B\*5701-allel (se pkt. 4.4). Abacavir må ikke anvendes til patienter, der bærer HLA-B\*5701-allel.

**4.2 Dosering og administration**

Behandlingen bør ordineres af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Dosering

*Voksne, unge og børn, der vejer mindst 25 kg*

Den anbefalede dosis af Abacavir/Lamivudine "Stada" er en tablet en gang daglig.

*Børn under 25 kg*

Abacavir/Lamivudine "Stada" bør ikke gives til børn, der vejer under 25 kg, da det er en fastdosistablet, der ikke kan dosisreduceres.

Abacavir/Lamivudine "Stada" er en fastdosistablet og bør ikke gives til patienter, der har brug for dosisjusteringer. I tilfælde, hvor ophør med eller dosisjustering af en af de aktive substanser er indikeret, er separate præparater med abacavir eller lamivudin tilgængelige. I disse tilfælde bør lægen referere til produktinformationerne for disse lægemidler.

*Særlige populationer*

*Ældre*

Der foreligger på nuværende tidspunkt ingen farmakokinetiske data for patienter over 65 år.

Der tilrådes særlig forsigtighed i denne aldersgruppe på grund af aldersbetingede ændringer, såsom den nedsatte nyrefunktion og ændringer i hæmatologiske parametre.

*Nedsat nyrefunktion*

Abacavir/Lamivudine "Stada" er ikke anbefalet til brug hos patienter med en kreatininclearance < 30 ml/min (se pkt. 5.2). Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Eksponeringen over for lamivudin er imidlertid signifikant forøget hos patienter med kreatininclearance < 50 ml/min (se

pkt. 4.4).

*Nedsat leverfunktion*

Abacavir metaboliseres primært i leveren. Der er ingen kliniske data tilgængelig for patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion, og derfor anbefales brug af Abacavir/Lamivudine STADA ikke medmindre det vurderes nødvendigt. Hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 5-6) er omhyggelig monitorering påkrævet, herunder monitorering af plasmakoncentrationen for abacavir, hvis det er muligt (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Pædiatrisk population*

Abacavir/Lamivudine "Stada" sikkerhed og virkning hos børn der vejer under 25 kg er ikke klarlagt.

Nuværende tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogle anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Oral anvendelse.

Abacavir/Lamivudine "Stada" kan tages med eller uden mad.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1. Se pkt. 4.4 og 4.8.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

De særlige advarsler og forsigtighedsregler, der er relevante for abacavir og lamivudin, er inkluderet i dette punkt.

Der er ingen yderligere advarsler og forsigtighedsregler der er relevante for Abacavir/Lamivudine "Stada".

***Overfølsomhedsreaktioner*** (se også pkt. 4.8)

Abacavir er associeret med en risiko for overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.8), karakteriseret ved feber og/eller udslæt med andre symptomer, som indikerer multiorganinvolvering. Der er observeret overfølsomhedsreaktioner ved brug af abacavir, nogle af livstruende karakter og i sjældne tilfælde dødelige, hvis der ikke gives hensigtsmæssig behandling.

Risikoen for at udvikle en overfølsomhedsreaktion over for abacavir er høj hos de patienter, der er bærer af HLA-B\*5701-allel. Derimod er frekvensen af en overfølsomhedsreaktion over for abacavir rapporteret med lavere frekvens hos patienter, der ikke er bærer af dette allel.

Derfor bør følgende overholdes

* HLA-B\*5701-status skal altid være dokumenteret før initiering af behandling.
* Abacavir/Lamivudine "Stada" bør aldrig anvendes til patienter med positiv HLA-B\*5701-status, ej heller til patienter med negativ HLA-B\*5701-status med tidligere mistanke om en overfølsomhedsreaktion over for et behandlingsregime indeholdende abacavir.
* **Abacavir/Lamivudine "Stada"** **skal seponeres uden forsinkelse**, selv hos patienter uden HLA-B\*5107 allel, hvis der opstår mistanke om en overfølsomhedsreaktion. Forsinkelse i seponering af Abacavir/Lamivudine "Stada" efter indtrædelse af en overfølsomhedsreaktion kan resultere i en livstruende situation.
* Efter seponering af Abacavir/Lamivudine "Stada" grundet formodet overfølsomhedsreaktion må behandling med Abacavir/Lamivudine "Stada" **eller andre lægemidler, som indeholder abacavir aldrig genoptages**.
* Genoptagelse af behandling med præparater indeholdende abacavir efter en formodet overfølsomhedsreaktion over for abacavir kan resultere i omgående tilbagevenden af symptomer inden for timer. Denne tilbagevenden er sædvanligvis alvorligere end ved den initiale præsentation og kan inkludere livstruende hypotension og død.
* For at undgå genoptagelse af abacavir-behandling bør patienter, der har oplevet en formodet overfølsomhedsreaktion, instrueres i at bortskaffe deres resterende Abacavir/Lamivudine "Stada"-tabletter.
* **Klinisk beskrivelse** *af overfølsomhedsreaktion over for abacavir*

Overfølsomhedsreaktioner over for abacavir er karakteriseret gennem kliniske studier og via *post marketing follow-up*. Symptomerne fremkom normalt inden for de første seks uger (mediantid til debut var 11 dage) efter behandlingsstart med abacavir, **selvom disse reaktioner kan opstå på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen.**

Næsten alle overfølsomhedsreaktioner over for abacavir omfatter feber og/eller udslæt. Andre tegn og symptomer observeret som en del af en overfølsomhedsreaktion over for abacavir er beskrevet i detaljer i pkt. 4.8 (Beskrivelse af udvalgte bivirkninger) og inkluderer luftvejssymptomer og gastrointestinale symptomer. Disse symptomer **kan føre til fejldiagnosticering af overfølsomhed som respiratorisk sygdom (pneumoni, bronkitis, faryngitis) eller gastroenteritis**.

Symptomerne i forbindelse med en overfølsomhedsreaktion forværres ved fortsat behandling og kan være livstruende. Symptomerne bedres sædvanligvis ved seponering af abacavir.

I sjældne tilfælde oplever patienter, der er stoppet behandling med abacavir af andre grunde end symptomer på en overfølsomhedsreaktion, også livstruende reaktioner inden for timer efter genoptagelse af abacavir-behandling (se pkt. 4.8 Beskrivelse af udvalgte bivirkninger). Genstart af abacavir hos disse patienter skal foregå under omstændigheder, hvor medicinsk assistance er hurtig tilgængelig.

# Vægt og metaboliske parametre

# Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Pancreatitis

Pancreatitis er rapporteret, men kausal sammenhæng med lamivudin og abacavir er usikker.

Risiko for virologisk svigt

*-* Tripel nukleosidterapi: Der er rapporteret om høj frekvens af virologisk svigt og forekomst af resistens på et tidligt stadie, når abacavir og lamivudin kombineres med tenofovirdisoproxilfumerat som et en gang daglig regime.

*-* Risikoen for virologisk svigt ved anvendelse af Abacavir/Lamivudine "Stada" kan være højere end ved anvendelse af andre behandlingsregimer (se pkt. 5.1).

Leversygdom

Sikkerheden og effekten af Abacavir/Lamivudine STADA er ikke blevet klarlagt hos patienter med betydende, underliggende leversygdom. Abacavir/Lamivudine STADA anbefales ikke hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hos patienter med allerede eksisterende leverinsufficiens, herunder kronisk aktiv hepatitis, ses oftere abnorm leverfunktion i forbindelse med den antiretrovirale behandling, og disse patienter skal kontrolleres i henhold til standardpraksis. Hvis der er tegn på forværring i leversygdommen hos disse patienter, skal afbrydelse eller ophør med behandlingen overvejes.

Patienter co-inficeret med kronisk hepatitis B eller C

Patienter med kronisk hepatitis B eller C, behandlet med antiretroviral kombinations­behandling, har større risiko for alvorlige og potentielt fatale leverbivirkninger. Ved samtidig behandling af hepatitis B eller C med antivirale lægemidler henvises til relevant produktinformation for disse lægemidler.

Hvis lamivudin bliver anvendt samtidigt til behandling af hiv og hepatitis B-virus (HBV), kan mere information relateret til anvendelse af lamivudin i behandlingen af hepatitis B-infektion findes i produktresumeerne for produkter, som indeholder lamivudin, og som er indiceret til behandling af HBV.

Hvis Abacavir/Lamivudine "Stada" seponeres hos patienter, som samtidigt er inficeret med HBV, anbefales periodisk monitorering af både leverfunktionsprøver og markører for HBV-replikation, da seponering af lamivudin kan resultere i akut tilbagevenden af hepatitis (se produktresumeet for produkter der indeholder lamivudin og som er indiceret til behandling af HBV).

# Mitokondriel dysfunktion efter eksponering in utero

Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i variende grad, hvilket er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnatalt. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med **lægemidler** indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede bivirkninger er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Bivirkningerne har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). I hvilken udstrækning sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Mitokondriel dysfunktion bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende brug af antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *pneumocystis jirovecii* pneumoni (ofte omtalt som PCP). Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov. Autoimmune sygdomme (som f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også blevet rapporteret i forbindelse med immunreaktivering; dog er den rapporterede tid til frembrud mere variabel, og frembrud kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart.

Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose, særligt hos patienter der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter, som befinder sig i langvarig CART-behandling. Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær, bør rådes til at søge læge.

Opportunistiske infektioner

Patienter bør orienteres om, at Abacavir/Lamivudine "Stada" eller anden antiretroviral kombinationsbehandling ikke helbreder hiv-infektion og at der fortsat kan udvikles opportunistiske infektioner og andre komplikationer af hiv-infektionen. Patienter bør derfor fortsat være under tæt klinisk observation af læger med erfaring i behandling af disse sygdomme, som ledsager hiv.

Kardiovaskulære hændelser

Selvom tilgængelige data fra kliniske studier og observationsstudier med abacavir viser inkonsekvente resultater, antyder flere studier en øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger (især myokardieinfarkt) hos patienter behandlet med abacavir. Ved ordinering af abacavir/lamivudin bør man derfor minimere samtlige påvirkelige risikofaktorer (såsom rygning, hypertension og hyperlipidæmi).

Desuden bør der overvejes alternative behandlingsmuligheder til abacavir regimet ved behandling af patienter med høje kardiovaskulær risiko.

Administration til personer med moderat nedsat nyrefunktion

Patienter med kreatininclearance mellem 30 og 49 ml/min, som får abacavir/lamivudin, kan opleve 1,6 til 3,3 gange højere eksponering over for lamivudin (AUC) sammenlignet med patienter med kreatininclearance ≥50 ml/min. Der er ingen sikkerhedsdata fra randomiserede, kontrollerede kliniske forsøg, der sammenligner abacavir/lamivudin med de individuelle komponenter, hos patienter med kreatininclearance mellem 30 og 49 ml/min, som har fået dosisjusteret lamivudin. I de oprindelige registreringsforsøg med lamivudin i kombination med zidovudin, blev højere eksponeringer over for lamivudin forbundet med højere hæmatologiske toksicitetsrater (neutropeni og anæmi), selvom ophør på grund af neutropeni eller anæmi hver især forekom hos <1% af personerne. Andre bivirkninger relateret til lamivudin (som gastrointestinale og hepatiske forstyrrelser) kan forekomme.

Patienter med vedvarende kreatininclearance mellem 30 og 49 ml/min, som får abacavir/lamivudin, bør monitoreres for bivirkninger relateret til lamivudin, særligt hæmatologisk toksicitet. Hvis ny eller forværret neutropeni eller anæmi opstår, anbefales dosisjustering af lamivudin i henhold til produktinformationen for lamivudin, som ikke kan opnås med abacavir/lamivudin. Der bør ophøres med abacavir/lamivudin og de individuelle komponenter benyttes til at sammensætte behandlingsregimet.

Interaktion med lægemidler

Abacavir/Lamivudine "Stada" må ikke tages samtidig med andre lægemidler indeholdende lamivudin eller lægemidler indeholdende emtricitabin.

Kombination af lamivudin med cladribin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Hjælpestoffer

Abacavir/Lamivudine "Stada" indeholder azo-farvestoffet sunset yellow, der kan forårsage allergiske reaktioner.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Abacavir/Lamivudine "Stada" indeholder abacavir og lamivudin, og derfor er interaktioner, påvist individuelt for disse, relevante for Abacavir/Lamivudine "Stada". Kliniske studier har vist, at der ikke er klinisk signifikante interaktioner mellem abacavir og lamivudin.

Abacavir metaboliseres via UDP-glucuronosyltransferase (UGT)-enzymer og alkoholdehydrogenase. Samtidig administration af UGT-enzym-induktorer eller -hæmmere eller af forbindelser, der elimineres via alkoholdehydrogenase, kan ændre eksponeringen over for abacavir.

Lamivudin udskilles renalt. Aktiv renal udskillelse af lamivudin via urinen medieres af organisk kation transportører (OCT'er). Samtidig administration af lamivudin og hæmmere af organisk kation transportører kan muligvis øge eksponeringen over for lamivudin.

Abacavir og lamivudin bliver ikke metaboliseret signifikant af cytokrom P450-enzymer (såsom CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2D6), og de inducerer heller ikke dette enzymsystem. Lamivudin og zidovudin hæmmer ikke cytokrom P450-enzymer. Abacavir viser begrænset potentiale til at hæmme metabolisme medieret af CYP3A4 og har vist sig *in vitro* ikke at hæmme CYP2C9 eller CYP2D6 enzymer. *In vitro* undersøgelser har vist, at abacavir har potentiale til at hæmme cytokrom P450 1A1 (CYP1A1). Der er derfor ringe risiko for interaktioner med antiretrovirale proteaseinhibitorer, non-nukleosider og andre lægemidler, som metaboliseres af væsentlige P450-enzymer.

Abacavir/Lamivudine "Stada" bør ikke tages med andre lægemidler, der indeholder lamivudin (se pkt. 4.4).

Listen nedenfor bør ikke betragtes som værende fuldstændig, men er repræsentativ for de lægemiddelklasser, der er undersøgt.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Lægemidler efter terapeutisk område** | **Interaktion geometrisk middelændring (%) (Mulig mekanisme)** | **Anbefalinger vedrørende samtidig administration** |
| **ANTIRETROVIRALE LÆGEMIDLER** |
| Didanosin /abacavir | Interaktion ikke undersøgt. | Dosisjustering ikke nødvendig. |
| Didanosin/lamivudin | Interaktion ikke undersøgt. |
| Zidovudin/abacavir | Interaktion ikke undersøgt. |
| Zidovudin/lamivudinZidovudin 300 mg enkeltdosisLamivudin 150 mg enkeltdosis  | Lamivudin: AUC ↔Zidovudin: AUC ↔ |
| Emtricitabin/Lamivudin |  | Pga. ligheder bør Abacavir/Lamivudine "Stada" ikke administreres samtidig med andre cytidin-analoger, såsom emtricitabin. |
| **LÆGEMIDLER MOD INFEKTIONER** |
| Trimethoprim/sulfamethoxazol (Co-trimoxazol)/abacavir | Interaktion ikke undersøgt. | Dosisjustering ikke nødvendig for Abacavir/Lamivudine "Stada"Når samtidig behandling med co-trimoxazol er påkrævet, bør patienten monitoreres klinisk. Høje doser af trimethoprim/sul­famethoxazol til behandling af *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) og toksoplasmose er ikke undersøgt og bør undgås. |
| Trimethoprim/sulfamethoxazol (Co-trimoxazol)/lami­vudin (160 mg/800 mg en gang daglig i 5 dage/300 mg enkeltdosis) | Lamivudin: AUC ↑40 % Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔(hæmning af organisk kation transportør) |
| **ANTIMYKOTIKA** |
| Rifampicin/abacavir | Interaktion ikke undersøgt.Risiko for moderat nedsat plasmakoncentration af abacavir på grund af induktion af UGT. | Utilstrækkelige data til anbefalinger om dosisjustering. |
| Rifampicin/lamivudin | Interaktion ikke undersøgt. |
| **ANTIKONVULSIVA** |
| Phenobarbital/abacavir | Interaktion ikke undersøgt.Risiko for let nedsat plasmakoncentration af abacavir på grund af induktion af UGT. | Utilstrækkelige data til anbefalinger om dosisjustering. |
| Phenobarbital/lamivudin | Interaktion ikke undersøgt. |
| Phenytoin/abacavir | Interaktion ikke undersøgt.Kan muligvis nedsætte plasmakoncentrationer for abacavir en smule ved induktion af UGT. | Utilstrækkelige data til anbefalinger om dosisjustering.Monitorer phenytoinkoncentrationen. |
| Phenytoin/lamivudin | Interaktion ikke undersøgt |
| **ANTIHISTAMINER (HISTAMIN H2 RECEPTORANTAGONISTER)** |
| Ranitidin/abacavir | Interaktion ikke undersøgt. | Dosisjustering ikke nødvendig. |
| Ranitidin/lamivudin | Interaktion ikke undersøgt.Der forventes ikke klinisk signifikant interaktion. Ranitidin elimineres kun delvist via det renale organiske kation transportsystem. |
| Cimetidin/abacavir | Interaktion ikke undersøgt. | Dosisjustering ikke nødvendig. |
| Cimetidin/lamivudin | Interaktion ikke undersøgt.Der forventes ikke klinisk signifikant interaktion. Cimetidin elimineres kun delvist via det renale organiske kation transportsystem. |
| **CYTOTOKSISKE LÆGEMIDLER** |
| Cladribin/Lamivudin | Interaktion ikke undersøgt.*In vitro* hæmmer lamivudin den intracellulære fosforylering af cladribin, hvilket kan medføre en potentiel risiko for manglende effekt af cladribin, hvis kombinationen anvendes klinisk. Nogle kliniske fund understøtter også en mulig interaktion mellem lamivudin og cladribin. | Derfor frarådes samtidig brug af lamivudin og cladribin (se pkt. 4.4). |
| **OPIOIDER** |
| Methadon/abacavir(40 til 90 mg en gang daglig i 14 dage/600 mg enkeltdosis, derefter 600 mg 2 gange daglig i 14 dage) | Abacavir: AUC ↔ Cmax ↓35 %Methadon: CL/F ↑22 % | Dosisjustering ikke nødvendig for Abacavir/Lamivudine "Stada".Dosisjustering af methadon forventes ikke at være nødvendig for størsteparten af patienterne. Retitrering af methadon kan være nødvendigt i enkelte tilfælde. |
| Methadon/Lamivudin | Interaktion ikke undersøgt. |
| **RETINOIDER** |
| Retinoid-forbindelser (f.eks. isotretinoin)/abacavir | Interaktion ikke undersøgt, men er mulig på grund af fælles eliminationsvej via alkoholdehydrogenase. | Utilstrækkelige data til anbefalinger om dosisjustering. |
| Retinoid-forbindelser (f.eks. isotretinoin)/lamivudinIngen interaktionsstudier | Interaktion ikke undersøgt. |
| **ANDRE** |
| Ethanol/abacavir 0,7 g/kg enkeltdosis/600 mg enkeltdosis) | Abacavir: AUC ↑41 %Ethanol: AUC ↔(Hæmning af alkoholdehydrogenase). | Dosisjustering ikke nødvendig. |
| Ethanol/lamivudin | Interaktion ikke undersøgt. |  |
| Sorbitol opløsning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin | Enkelt dosis lamivudin oral opløsning 300 mg Lamivudin:AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 %Cmax ↓ 28 %; 52 %, 55 %. | Undgå så vidt muligt vedvarendeadministration af abacavir/lamivudin sammen med sorbitolholdige lægemidler eller andre osmotisk virkende polyalkoholer ellermonosaccaharidalkoholer (f.eks.xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Overvej hyppigere overvågning af hiv-1 virusmængde, når vedvarendesamtidig administration ikke kanundgås. |
| Riociguat/abacavir | Riociguat*In vitro* hæmmer abacavirCYP1A1. Samtidigadministration af en enkeltdosis riociguat (0,5 mg) tilhiv-patienter, der fik enkombination af abacavir /dolutegravir / lamivudin (600mg / 50 mg / 300 mg én gangdagligt) førte til en cirka tregange højere riociguat AUC(0-∞) sammenlignet med tidligererapporteret riociguat AUC(0-∞)hos frivillige raske. | Riociguat-dosis skal muligvisreduceres. Se produktresuméet for riociguat for dosisanbefalinger. |

Forkortelser: ↑ = Stigning; ↓ = Fald; ↔ = Ingen signifikant ændring; AUC = Arealet under kurven koncentration *versus* tid; Cmax= Maksimal observeret koncentration; CL/F = Tilsyneladende oral clearance.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Overordnet skal data fra dyreforsøg såvel som klinisk erfaring fra gravide medtages i overvejelserne ved beslutning om, hvorvidt antiretrovirale lægemidler skal anvendes i behandlingen af hiv-infektion hos gravide for at nedsætte risikoen for vertikal transmission af hiv til den nyfødte.

Dyrestudier med abacavir har vist toksicitet over for det udviklende embryo og foster hos rotter, men ikke hos kaniner. Dyrestudier med lamivudin har vist en stigning i tidlig fosterdød hos kaniner, men ikke hos rotter (se pkt. 5.3). De aktive indholdsstoffer i Abacavir/Lamivudine "Stada" kan eventuelt hæmme cellulær DNA-replikation og abacavir er vist at være carcinogent i dyremodeller (se pkt.5.3). Den kliniske relevans af disse fund kendes ikke. Der er set tilfælde af transplacental overførsel af abacavir og lamivudin hos mennesker.

Hos gravide kvinder behandlet med abacavir har flere end 800 eksponeringer i første trimester og flere end 1.000 eksponeringer i andet og tredje trimester ikke indikeret misdannende eller føtale/neonatale effekter. Hos gravide kvinder behandlet med lamivudin har flere end 1.000 eksponeringer i første trimester og flere end 1.000 eksponeringer i andet og tredje trimester ikke indikeret misdannende eller føtale/neonatale effekter. Der foreligger ingen data om anvendelse af Abacavir/Lamivudine "Stada" under graviditet, men risikoen for misdannelse er usandsynlig hos mennesker baseret på disse data.

Hos patienter, som også er smittet med hepatitis, og som bliver gravide under behandling med et lægemiddel, der indeholder lamivudin, såsom Abacavir/Lamivudine "Stada", bør det vurderes, om der er en risiko for recidiv af hepatitis ved seponering af lamivudin.

*Mitokondriel dysfunktion*

Det er påvist *in vitro* og *in vivo*, at nukleosid- og nukleotidanaloger i forskellig udstrækning forårsager mitokondrieskader. Der foreligger rapporter om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller efter fødslen (se pkt. 4.4).

Amning

Abacavir og dets metabolitter udskilles i mælk hos diegivende rotter. Abacavir udskilles også i human mælk.

Baseret på mere end 200 mor/barn-par behandlet for hiv er serumkoncentrationen af lamivudin hos ammede børn, hvis mor er behandlet for hiv, meget lav (< 4 % af moderens serumkoncentration) og falder til et ikke-detekterbart niveau når det ammede barn når en alder på 24 uger. Der foreligger ingen data om sikkerheden af abacavir og lamivudin hos børn under 3 måneder.

For at undgå overførsel af hiv anbefales det, at hiv-inficerede mødre undlader at amme deres børn.

Fertilitet

Dyreforsøg har vist, at hverken abacavir eller lamivudin påvirker fertiliteten (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patientens kliniske status og bivirkningsprofilen for Abacavir/Lamivudine "Stada" bør tages i betragtning, når man overvejer patientens evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Bivirkninger rapporteret for Abacavir/Lamivudine "Stada" svarer til de sikkerhedsprofiler som er kendt for abacavir og lamivudin, når disse gives som separate lægemidler. For mange af disse bivirkninger er det uklart, om de er relaterede til den aktive substans, den vide udstrækning af andre lægemidler, der anvendes i behandlingen af hiv-infektion, eller om de er et resultat af den underliggende sygdomsproces.

En del af de bivirkninger, der er nævnt i tabellen nedenfor, er almindelige hos patienter med overfølsomhed over for abacavir (kvalme, opkastning, diarré, feber, svær udmatning, udslæt). Derfor skal patienter, der har et eller flere af disse symptomer, nøje vurderes for at klarlægge, om der er tale om en overfølsomhedsreaktion (se pkt. 4.4). Der er meget sjældent rapporteret om erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse, hvor overfølsomhed over for abacavir ikke kunne udelukkes. I disse tilfælde skal behandling med abacavir ophøre permanent.

Tabel over bivirkninger

De bivirkninger, der anses for at kunne relateres til behandlingen med abacavir og lamivudin, er nævnt nedenfor fordelt efter organklasser og absolut frekvens. Frekvenser er defineret som: Meget almindelig (> 1/10), almindelig (> 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (> 1/1.000 til < 1/100), sjælden (> 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres fra de forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Organklasse** | **Abacavir** | **Lamivudin** |
| ***Blod og lymfesystem*** |  | *Ikke almindelig:* Neutropeni og anæmi (begge af og til alvorlige), trombocytpeni*Meget sjælden:* Ren erytrocyt aplasi |
| ***Immunsystemet*** | *Almindelig:* Overfølsomhed |  |
| ***Metabolisme og ernæring***  | *Almindelig:* Appetitmangel*Meget sjælden:* Laktacidose | *Meget sjælden:* Laktacidose |
| ***Nervesystemet*** | *Almindelig:* Hovedpine | *Almindelig:* Hovedpine, Søvnløshed.*Meget sjælden:* Tilfælde af perifer neuropati (eller paræstesi) er rapporteret |
| ***Luftveje, thorax og mediastinum*** |  | *Almindelig:* Hoste, symptomer fra næse |
| ***Mave-tarm-kanalen***  | *Almindelig:* Kvalme, opkastning, diarré*Sjælden:* Pancreatitis er rapporteret, men kausale relationer til abacavir behandling er usikre | *Almindelig:* Kvalme, opkastning, mavesmerter eller – kramper, diarré*Sjælden:* Stigning i serum amylase. Tilfælde af pancreatitis er blevet rapporteret |
| ***Lever og galdeveje*** |  | *Ikke almindelig:* Midlertidige stigninger af leverenzymer (ASAT, ALAT)*Sjælden:* Hepatitis |
| ***Hud og subkutane væv*** | *Almindelig:* Udslæt (uden systemiske reaktioner)*Meget sjælden:* Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse | *Almindelig:* Udslæt, hårtab*Sjælden:* Angioødem |
| ***Knogler, led, muskler og bindevæv*** |  | *Almindelig:* Artralgi, muskelforstyrrelser*Sjælden:* Rhabdomyolyse |
| ***Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*** | *Almindelig:* feber, svær udmatning, træthed. | *Almindelig:* Træthed, utilpashed, feber. |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Overfølsomhed over for abacavir*

Tegn og symptomer på denne overfølsomhedsreaktion er anført nedenfor. De er blevet identificeret enten i kliniske studier eller fra postmarketing overvågning. De symptomer, der er rapporteret **hos mindst 10 %** af patienterne med en overfølsomhedsreaktion, er skrevet med fed skrift.

Næsten alle patienter, som får overfølsomhedsreaktioner, vil få feber og/eller udslæt (sædvanligvis makulopapuløst eller urtikarielt) som del af syndromet. Reaktioner uden udslæt og feber er dog forekommet. Andre vigtige symptomer omfatter gastrointestinale, respiratoriske eller almene symptomer som svær udmatning og utilpashed

*Hud* **Udslæt** (sædvanligvis makulopapuløst eller urtikarielt)

*Mave-tarm-kanalen* **Kvalme, opkastning, diarré, abdominalsmerter**, ulcerationer i munden

*Luftvejene* **Åndenød, hoste**, ondt i halsen, akut respiratorisk distress syndrom, respirationssvigt

*Andet* **Feber, svær udmatning, utilpashed**, ødem, lymfadenopati, hypotension, konjunktivitis, anafylaksi

*Neurologiske/psykiatriske* **Hovedpine**, paræstesi

*Hæmatologiske* Lymfopeni

 *Lever/bugspytkirtel* **Forhøjede leverfunktionsprøver**, hepatitis, leversvigt

*Skeletmuskulatur* **Myalgi**, sjældent myolyse, artralgi, forhøjet kreatinkinase

*Urinvejene* Forhøjet kreatinin, nyresvigt

Symptomer relateret til denne overfølsomhedsreaktion forværres ved fortsat behandling, kan være livstruende og har i sjældne tilfælde været dødelig.

Genoptagelse af behandling med abacavir efter en overfølsomhedsreaktion over for abacavir resulterer i, at symptomerne omgående vender tilbage (inden for timer). Denne tilbagevenden af overfølsomhedsreaktionen er som regel alvorligere end den initiale reaktion og kan indebære livstruende hypotension og død. Tilsvarende reaktioner er også forekommet i sjældne tilfælde efter genoptagelse af abacavir-behandling hos patienter, der kun havde et af kernesymptomerne på overfølsomhed (se ovenfor) forud for ophør med abacavir–behandling og er i meget sjældne tilfælde også set hos patienter, der har genoptaget behandlingen, og som ikke havde haft nogen forudgående symptomer på en overfølsomhedsreaktion (f.eks. patienter, som tidligere ansås for at være abacavir-tolerante).

*Metaboliske parametre*

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

*Immunreaktiveringssyndrom*

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af kombination antiretroviralbehandlingen, opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune sygdomme (som f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også blevet rapporteret i forbindelse med immunereaktivering; dog er den rapporterede tid til frembrud mere variabel, og frembrud kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

*Osteonekrose*

Særligt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig CART-behandling er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose. Frekvensen heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

De data, som ligger til grund for dosering 1 gang daglig til pædiatriske patienter, kommer fra ARROW- studiet (COL105677), hvor 669 hiv-1-inficerede pædiatriske patienter (fra 12 måneder til ≤ 17 år) fik abacavir og lamivudin enten 1 eller 2 gange daglig (se pkt. 5.1). Inden for denne population var der 104 hiv-1-inficerede pædiatriske patienter, der vejede mindst 25 kg, som fik abacavir og lamivudin som fastdosiskombination 1 gang daglig. Hverken ved dosering 1 gang daglig eller 2 gange daglig er der identificeret yderligere sikkerhedsproblemer hos pædiatriske patienter sammenlignet med voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Ud over de beskrevne bivirkninger er ingen specifikke symptomer eller tegn blevet identificeret som følge af akut overdosis med abacavir eller lamivudin.

Hvis overdosering finder sted, bør patienten overvåges for tegn på forgiftning (se pkt. 4.8), og symptomatisk behandling iværksættes om nødvendigt. Da lamivudin kan fjernes ved dialyse, kan kontinuerlig hæmodialyse benyttes ved behandling af overdosis, skønt dette ikke er undersøgt. Det vides ikke, om abacavir kan fjernes ved peritonealdialyse eller hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, antivirale midler til behandling af hiv-infektioner, kombinationstyper, ATC-kode: J 05 AR 02.

Virkningsmekanisme

Abacavir og lamivudin er nukleosidanalog revers transkriptasehæmmere (NRTI’er) og er potente selektive hæmmere af hiv-1 og hiv-2 (LAV2 og EHO) replikation. Både abacavir og lamivudin bliver metaboliseret sekventielt ved intracellulære kinaser til de respektive 5’-triphosphater (TP), som er de aktive dele. Lamivudin-TP og carbovir-TP (den aktive triphosphatform af abacavir) er substrater for og kompetitive hæmmere af hiv revers transkriptase (RT). Men deres centrale antivirale aktivitet sker ved inkorporering af monophosphatformen ind i den virale DNA-kæde, resulterende i en kædetermination. Abacavir og lamivudin triphosphater viser signifikant mindre affinitet for værtscelle-DNA-polymeraser.

Der blev ikke observeret nogen antagonistisk effekt ved lamivudin og andre antiretrovirale lægemidler *in vitro* (lægemidler testet: didanosin, nevirapin og ziduvodin). I cellekulturer blev abacavirs antivirale aktivitet ikke antagoniseret ved kombination med nukleosid revers transkriptasehæmmerne (NRTI’er) didanosin, emtricitabin, stavudin, tenofovir eller zidovudin, non-nukleosid revers transkriptasehæmmeren (NNRTI) nevirapin eller proteasehæmmeren (PI) amprenavir.

Antiviral *in vitro*-aktivitet

Både abacavir og lamivudin er vist at hæmme replikation af laboratoriestammer og kliniske isolater af hiv i en række celletyper, herunder transformerede T-cellelinjer, linjer stammende fra monocytter/makrofager og primærkulturer af aktiverede perifere blodlymfocytter (PBLs) og monocytter/makrofager. Den lægemiddelkoncentration, der var nødvendig for at påvirke viral replikation med 50 % (EC50) eller opnå 50 % hæmmende koncentration (IC50), varierede afhængigt af virus og værtscelletype.

Den gennemsnitlige EC50 for abacavir mod laboratoriestammer af hiv-1-IIIB og hiv-1-HXB2 lå i intervallet 1,4-5,8 μM. Medianen eller de gennemsnitlige EC50-værdier for lamivudin mod laboratoriestammer af hiv-1 lå i intervallet 0,007-2,3 μM. Den gennemsnitlige EC50 mod laboratoriestammer af hiv-2 (LAV2 og EHO) lå i intervallet 1,57-7,5 μM for abacavir og 0,16-0,51 μM for lamivudin.

EC50-værdier for abacavir mod gruppe M hiv-1-subtyper (A-G) lå i intervallet 0,002-1,179 μM, mod gruppe O i intervallet 0,022-1,21 μM og mod hiv-2-isolater i intervallet 0,024-0,49 μM. For lamivudin lå EC50-værdierne mod hiv-1-subtyper (A-G) i intervallet 0,001-0,170 μM, mod gruppe O i intervallet 0,030-0,160 μM og mod hiv-2-isolater i intervallet 0,002-0,120 μM i perifere mononukleære blodceller.

Baseline-hiv-1-prøver fra behandlingsnaive forsøgspersoner uden aminosyre-substitutioner relateret til resistens er evalueret ved brug af enten ”multi-cycle” Virco AntivirogramTM assay (n=92 fra COL40263) eller ”single-cycle” Monogram Biosciences PhenoSenseTM assay (n=138 fra ESS30009). Disse gav medianværdier for EC50 for abacavir på henholdsvis 0,912 μM (interval: 0,493-5,017 μM) og 1,26 μM (interval: 0,72-1,91 μM), og medianværdier for EC50 for lamivudin på henholdsvis 0,429 μM (interval: 0,200-2,007 μM) og 2,38 μM (interval: 1,37-3,68 μM).

Analyser af fænotypisk følsomhed af kliniske isolater fra antiretroviral-naive patienter med gruppe M hiv- 1, non-B subtyper i tre studier har for hvert studie vist, at alle vira var fuldt følsomme over for både abacavir og lamivudin: Et studie af 104 isolater, som inkluderede subtype A og A1 (n=26), C (n=1), D (n=66) og de cirkulerende rekombinante former (CRFs) AD (n=9), CD (n=1) og en kompleks inter-subtype rekombinant\_cpx (n=1), et andet studie af 18 isolater, herunder subtype G (n=14) og CRF\_AG (n=4) fra Nigeria samt et tredje studie af seks isolater (n=4 CRF\_AG, n=1 A og n=1 ubestemt) fra Abidjan (Côte d'Ivoire).

Hiv-1-isolater (CRF01\_AE, n=12; CRF02\_AG, n=12; og subtype C eller CRF\_AC, n=13) fra 37 ubehandlede patienter i Afrika og Asien var følsomme over for abacavir (IC50 < 2,5-gange ændring), og lamivudin (IC50 < 3,0-gange ændring), med undtagelse af to CRF02\_AG-isolater med på 2,9- and 3,4- gange ændring for abacavir. Gruppe O-isolater fra antiviral-naive patienter testet for lamivudin-aktivitet var meget følsomme.

Kombinationen af abacavir og lamivudin har i cellekulturer demonstreret antiviral aktivitet mod non- subtype B-isolater og hiv-2-isolater med samme antivirale aktivitet som for subtype B-isolater.

Resistens

*In vivo-resistens*

Abacavir-resistente isolater af hiv-1 er blevet selekteret *in vitro* i vildtype-stammer af hiv-1 (HXB2) og er associeret med specifikke genotypiske ændringer i RT-codonregionen (codon M184V, K65R, L74V og Y115). Selektion for M184V-mutation forekom først og resulterede i en fordobling af IC50. Fortsat tilførsel af øget lægemiddelkoncentration resulterede i selektion af dobbelt RT-mutanter 65R/184V og 74V/184V eller tredobbelt RT-mutant 74V/115Y/184V. To mutationer gav en ændring på 7-8 gange i abacavirs følsomhed, og kombinationer af tre mutationer var nødvendig for at give mere end en 8 gange ændring i følsomhed. Tilførsel af det zidovudin-resistente kliniske isolat RTMC resulterede også i selektion af 184V-mutationen.

Hiv-1-resistens over for lamivudin involverer udviklingen af M1841- eller, hvad der er mere almindeligt, M184V-aminosyreændringer tæt ved den aktive del af viral RT. Tilførsel af hiv-1 (HXB2) under tilstedeværelse af øgede 3TC-koncentrationer resulterede i høje niveauer (> 100 til > 500 gange) af lamivudin-resistente vira, og RT M184I- eller V-mutation blev hurtigt selekteret. IC50 for vildtype HXB2 er 0,24-0,6 μM, mens IC50 for M184V med HXB2 er > 100 til 500 μM.

Antiviral behandling efter genotype/fænotype resistens

*In vivo-resistens (behandlingsnaive patienter)*

M184V- eller M1841-varianter opstår hos hiv-1-positive patienter, der behandles med lamivudin-holdige antiretroviraler.

Isolater fra patienter, som har haft virologisk svigt under en behandling med abacavir i pivotale kliniske studier, viste i de fleste tilfælde enten ingen NRTI-relaterede ændringer i forhold til baseline (45 %) eller kun M184V- eller M1841-mutationer (45 %). Den generelle forekomst af M184V eller M1841 var høj (54 %). Mindre almindelige var mutationerne L74V (5 %), K65R (1 %) og Y115F (1 %) (se tabel nedenfor). Når zidovudin inkluderes i behandlingen med abacavir, reduceres forekomsten af L74V- og K65R- mutationerne (med zidovudin: 0/40, uden zidovudin: 15/192, 8 %).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Behandling** | **Abacavir + Combivir1** | **Abacavir + lamivudin + NNRTI** | **Abacavir + lamivudin + PI (eller PI/ritonavir)** | **I alt** |
| **Antal forsøgspersoner** | 282 | 1094 | 909 | 2285 |
| **Antal virologiske svigt** | 43 | 90 | 158 | 306 |
| **Antal genotyper i behandling** | 40 (100 %) | 51 (100 %)2 | 141 (100 %) | 232 (100 %) |
| **K65R** | 0 | 1 (2 %) | 2 (1 %) | 3 (1 %) |
| **L74V** | 0 | 9 (18 %) | 3 (2 %) | 12 (5 %) |
| **Y115F** | 0 | 2 (4 %) | 0 | 2 (1 %) |
| **M184V/I** | 34 (85 %) | 22 (43 %) | 70 (50 %) | 126 (54 %) |
| **TAMs3** | 3 (8 %) | 2 (4 %) | 4 (3 %) | 9 (4 %) |

1. Combivir er en fastdosiskombination af lamivudin og zidovudin

2. Omfatter tre ikke-virologiske svigt og fire ubekræftede, virologiske svigt

3. Antal forsøgspersoner med ≥1 thymidinanaloge mutationer (TAM’er)

TAM’er kan opstå, når thymidinanaloger anvendes sammen med abacavir. I en metaanalyse med seks kliniske studier sås ingen TAM’er i behandlingsregimerne med abacavir uden zidovudin (0/127), men der blev påvist TAM’er i behandlingsregimerne indeholdende abacavir og thymidinanalogen zidovudin (22/86, 26 %).

*In vivo-resistens (tidligere behandlede patienter)*

M184V- eller M1841-varianterne opstår hos hiv-1-positive patienter, der er behandlet med lamivudin- holdige antiretroviraler og giver høj resistens over for lamivudin. Ved fremkomst af M184V tyder *in vitro-* data på, at lamivudin stadig har antiretroviral aktivitet (formentlig på grund af svækkede vira). Den kliniske relevans af disse fund er ikke fastslået. De tilgængelige kliniske data er meget begrænsede og gør det ikke muligt at drage pålidelige konklusioner. Behandling med andre NRTI’er vil under alle omstændigheder være at foretrække frem for at fortsætte behandling med lamivudin. Ved fremkomst af M184V-mutationer bør man kun overveje at fortsætte med lamivudin i de tilfælde, hvor der ikke længere er andre virksomme NRTI’er.

Der er påvist klinisk signifikant reduktion af følsomhed over for abacavir i kliniske isolater fra patienter med ukontrolleret virusreplikation, som tidligere er behandlet med, og nu er resistente over for, andre nukleosidinhibitorer. I en metaanalyse med fem kliniske studier, blev ABC tilføjet for at intensivere behandlingen. 123 (74 %) ud af de 166 forsøgspersoner havde M184V/I, 50 (30 %) havde T215Y/F, 45 (27 %) havde M4IL, 30 (18 %) havde K70R og 25 (15 %) havde D67N. K65R blev ikke fundet, og L74V og Y115F forekom sjældent (≤ 3 %). Den logistiske regressionsmodel for den prædiktive værdi af genotype (justeret for baseline-plasma-hiv-1-RNA [vRNA], CD4+-celletal, antal og varighed af tidligere antiretrovirale behandlinger) viste, at tilstedeværelsen af 3 eller flere NRTI-resistens-forbundne mutationer var forbundet med nedsat respons i uge 4 (p = 0,015) eller 4 eller flere mutationer ved median uge 24 (p ≤ 0,012). Ydermere kan 69-indsættelses­komplekset eller Q151M-mutationen, sædvanligvis fundet i kombination med A62V, V751, F77L og F116Y, forårsage et højt niveau af resistens over for abacavir.

|  |  |
| --- | --- |
| **Revers transkriptase mutation ved baseline** | **Uge 4****(n = 166)** |
| **n** | **Median ændring vRNA (log10 c/ml)** | **Procent med** **<400 kopier/ml vRNA** |
| **Ingen** | 15 | -0,96 | 40 % |
| **M184V alene** | 75 | -0,74 | 64 % |
| **En NRTI mutation** | 82 | -0,72 | 65 % |
| **To NRTI-forbundne mutationer** | 22 | -0,82 | 32 % |
| **Tre NRTI-forbundne mutationer** | 19 | -0,30 | 5 % |
| **Fire eller flere NRTI-forbundne mutationer** | 28 | -0,07 | 11 % |

*Fænotyperesistens og krydsresistens*

Fænotyperesistens over for abacavir kræver M184V med mindst en anden abacavir-mutation eller M184V med flere TAM’er. Fænotypisk krydsresistens over for andre NRTI’er med kun M184V- eller M1841-mulationen er begrænset. Zidovudin, didanosin, stavudin og tenofovir fastholder deres antiretrovirale aktiviteter mod sådanne hiv-1-varianter. Tilstedeværelsen af M184V sammen med K65R giver mulighed for krydsresistens mellem abacavir, tenofovir, didanosin og lamivudin. Ligeledes kan tilstedeværelsen af M184V sammen med L74V være årsag til krydsresistens mellem abacavir, didanosin og lamivudin. Tilstedeværelsen af M184V sammen med Y115F kan være årsag til krydsresistens mellem abacavir og lamivudin. Let tilgængelige algoritmer til bedømmelse af genotypisk lægemiddelresistens og kommercielt tilgængelige resistenstest har fastsat kliniske ”cut offs” for reduceret aktivitet af abacavir og lamivudin som separate lægemidler. Disse forudsiger følsomhed, delvis følsomhed eller resistens baseret på enten direkte målinger af følsomheden eller ved beregning af fænotypen for hiv-1-resistens ud fra den virale genotype. Gældende resistens-algoritmer kan vejlede om hensigtsmæssig anvendelse af abacavir og lamivudin.

Krydsresistens mellem abacavir eller lamivudin og antiretroviraler fra andre grupper, f.eks. PI’er eller NNRTI’er, er usandsynlig.

*Kliniske erfaringer*

Klinisk erfaring med kombination af abacavir og lamivudin som et en gang daglig regime er primært baseret på fire studier med behandlingsnaive forsøgspersoner, CNA30021, EPZ104057 (HEAT-studiet), ACTG5202 og CNA109586 (ASSERT-studiet) samt to studier med behandlingserfarne forsøgspersoner, CAL30001 og ESS30008.

Behandlingsnaive patienter

Kombinationen af abacavir og lamivudin som et en gang daglig regime er støttet af et 48 ugers multicenter, dobbeltblindet, kontrolleret studie (CNA30021) med 770 hiv-inficerede, behandlingsnaive voksne. Disse var primært asymptomatiske hiv-inficerede patienter (CDC-stadie A). De blev randomiseret til at få enten abacavir (ABC) 600 mg en gang daglig eller 300 mg 2 gange daglig i kombination med lamivudin 300 mg en gang daglig og efavirenz 600 mg en gang daglig. Resultaterne er sammenfattet i undergrupper i tabellen nedenfor:

**Effektudbytte ved uge 48 i CNA30021 ved baseline-hiv-1-RNA og CD4-kategorier (ITTe TLOVR ART-naive patienter).**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **ABC 1 x dgl. +3TC+EFV****(n=384)** | **ABC 2 x dgl. +3TC+EFV****(n=386)** |
| **ITT-E population****TLOVR analyse** | Andel med hiv-RNA <50 kopier/ml |
| **Alle forsøgspersoner** | 253/384 (66 %) | 261/386 (68 %) |
| **Baseline-RNA-kategori****<100.000 kopier/ml** | 141/217 (65 %) | 145/217 (67 %) |
| **Baseline-RNA-kategori** ≥**100.000 kopier/ml**  | 112/167 (67 %) | 116/169 (69 %) |
| **Baseline-CD4-kategori <50** | 3/ 6 (50 %) | 4/6 (67 %) |
| **Baseline-CD4-kategori 50-100** | 21/40 (53 %) | 23/37 (62 %) |
| **Baseline-CD4-kategori 101-200** | 57/ 85 (67 %) | 43/67 (64 %) |
| **Baseline-CD4-kategori 201-350** | 101/143 (71 %) | 114/170 (67 %) |
| **Baseline-CD4-kategori >350** | 71/109 (65 %) | 76/105 (72 %) |
| **>1 log-reduktion i hiv-RNA eller <50 kopier/ml****Alle patienter** | 372/384 (97 %) | 373/386 (97 %) |

Ensartet klinisk succes (punktestimat for behandlingsforskel: 1,7; 95 % CI: -8,4; 4,9) blev observeret for begge regimer. Ud fra disse resultater kan det konkluderes med 95 % konfidens, at den sande forskel ikke er større end 8,4 % til fordel for to gange daglig regimet. Denne potentielle forskel er tilstrækkelig lille til at drage en overordnet konklusion om non-inferioritet af abacavir en gang daglig over for abacavir 2 gange daglig.

Der var en lav, ensartet virusbyrde (udgangsværdi > 50 kopier/ml) i både en gang daglig og to gange daglig behandlingsgrupperne (henholdsvis 10 % og 8 %). I den lille sample størrelse for genotypeanalyse var der en tendens mod en større frekvens af NRTI-associerede mutationer i en gang daglig *versus* to gange daglig abacavir regimet. Ingen holdbar konklusion kunne drages ud fra de begrænsede data fra dette studie.

Der er modstridende data i nogle sammenlignende studier med Abacavir/Lamivudine "Stada" (*HEAT, ACTG5202 og ASSERT*):

EPZ104057 (HEAT-studiet) var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenter-studie, der forløb over 96 uger. Dette studie havde som primært formål at evaluere den relative effekt af abacavir/lamivudin (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) og tenofovir/emtricitabin (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), begge administreret en gang daglig i kombination med lopinavir/ritonavir (LPV/r, 800 mg/200 mg) hos hiv-inficerede, behandlingsnaive voksne. Den primære effektanalyse blev foretaget ved uge 48 med fortsættelse af studieforløbet indtil uge 96 og demonstrerede non-inferioritet. Resultaterne er sammenfattet nedenfor:

**Virologisk respons baseret på plasma-hiv-1-RNA < 50 kopier/ml ved uge 48 ITT-eksponeret population, ”Missing = Failure switch” inkluderet**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Virologisk respons** | **ABC/3TC +LPV/r****(N = 343)** | **TDF/FTC + LPV/r****(N = 345)** |
| **Uge 48** | **Uge 96** | **Uge 48** | **Uge 96** |
| **Overordnet respons (stratificeret ved baseline-hiv-1-RNA)** | 231/343 (68 %) | 205/343 (60 %) | 232/345 (67 %) | 200/345 (58 %) |
| **Respons ved baseline-hiv-1-RNA <100.000 kopier/ml** | 134/188 (71 %) | 118/188 (63 %) | 141/205 (69 %) | 119/205 (58 %) |
| **Respons ved baseline-hiv-1-RNA ≥100.000 kopier/ml** | 97/155 (63 %) | 87/155 (56 %) | 91/140 (65 %) | 81/140 (58 %) |

Samme virologiske respons blev set ved begge behandlingsregimer (punktestimat for behandlingsforskel ved uge 48: 0,39 %; 95 % CI: -6,63; 7,40).

Studiet ACTG5202 var et multicenter, randomiseret, sammenlignende studie af dobbeltblindet abacavir/lamivudin eller emtricitabin/tenofovir i kombination med open-label efavirenz eller atazanavir/ritonavir hos behandlingsnaive patienter inficerede med hiv-1. Patienterne blev stratificeret ved en screening baseret på plasmaniveau af hiv-1-RNA på < 100.000 kopier /ml og ≥ 100.000 kopier/ml.

En interimanalyse af data fra ACTG5202 afslørede, at abacavir/lamivudin var associeret med en statistisk signifikant højere risiko for virologisk svigt sammenlignet med emtricitabin/tenofovir (defineret som virusbyrde > 1.000 kopier/ml ved eller efter 16 uger og før 24 uger eller hiv-RNA-niveau > 200 kopier/ml ved eller efter 24 uger) hos patienter med en virusbyrde ≥ 100.000 kopier/ml ved screening (estimeret risikoratio: 2,33; 95 % CI: 1,46; 3,72; p=0,0003). Komiteen til overvågning af datasikkerhed (DSMB) anbefalede, at det på baggrund af de observerede effektforskelle blev overvejet at ændre i behandlingsregimet for alle patienter i gruppen med høj virusbyrde. Patienter i gruppen med lav virusbyrde forblev blindede og deltog fortsat i studiet.

Analyse af data fra patienter i gruppen med lav virusbyrde viste ingen påviselig forskel mellem nukleosid backbones hos andelen af patienter, der ikke havde virologisk svigt ved uge 96.

Resultaterne er vist nedenfor:

* 88,3 % i ABC/3TC-gruppen *versus* 90,3 % i TDF/FTC-gruppen; begge grupper blev samtidig behandlet med atazanavir/ritonavir som tredje lægemiddel. Behandlingsforskel -2,0 % (95 % CI: - 7,5 %; 3,4 %).
* 87,4 % i ABC/3TC-gruppen *versus* 90,3 % i TDF/FTC-gruppen, begge grupper blev samtidig behandlet med efavirenz som tredje lægemiddel. Behandlingsforskel -1,8 % (95 % CI: -7,5 %; 3,9 %).

Studiet CNA109586 (ASSERT-studiet) var et multicenter, open-label, randomiseret studie af abacavir/lamivudin (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) og tenofovir/emtricitabin (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), begge administreret en gang daglig i kombination med efavirenz (EFV, 600 mg) hos antiretroviralterapi- (ART)-naive, HLA-B\*5701-negative, hiv-1-inficerede voksne patienter. De virologiske resultater er sammenfattet i tabellen nedenfor:

**Virologisk respons ved uge 48. ITT-eksponeret population < 50 kopier/ml TLOVR**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **ABC/3TC + EFV****(N =192)** | **TDF/FTC + EFV****(N =193)** |
| **Overordnet respons** | 114/192(59 %) | 137/193(71 %) |
| **Respons ved baseline-hiv-1-RNA <100.000 kopier/ml** | 61/95(64 %) | 62/83(75 %) |
| **Respons ved baseline hiv-1-RNA ≥100.000 kopier/ml** | 53/97(55 %) | 75/110(68 %) |

Ved uge 48 blev et lavere virologisk respons observeret for ABC/3TC sammenlignet med TDF/FTC (punktestimat for behandlingsforskel: 11,6 %; 95 % CI: 2,2; 21,1).

Behandlingserfarne patienter

Data fra to studier, CAL30001 og ESS30008, demonstrerede, at den virologiske virkning af abacavir/lamivudine en gang daglig var den samme som af abacavir 300 mg 2 gange daglig plus lamivudin 300 mg en gang daglig eller 150 mg 2 gange daglig hos behandlingserfarne patienter.

I studiet CAL30001 blev 182 tidligere behandlede patienter med virologisk svigt randomiseret, og de fik enten abacavir/lamivudine en gang daglig eller abacavir 300 mg 2 gange daglig plus lamivudin 300 mg en gang daglig, begge i kombination med tenofovir og en PI eller en NNRTI i 48 uger. Ensartede reduktioner i hiv-1-RNA målt som det gennemsnitlige areal under kurven minus baseline blev observeret, hvilket indikerer, at abacavir/lamivudin-gruppen var non-inferiør over for gruppen med abacavir plus lamivudin 2 gange daglig (AAUCMB, henholdsvis -1,65 log10 kopier/ml *versus* -1,83 log10 kopier/ml, 95 % CI: -0,13; 0,38). Forholdet mellem hiv-1-RNA < 50 kopier/ml (50 % *versus* 47 %) og < 400 kopier/ml (54 % *versus* 57 %) ved uge 48 var ligeledes ensartet i hver gruppe (ITT population). Da der imidlertid kun var moderat erfarne patienter inkluderet i dette studie, med en uligevægt i baseline virusbyrde mellem armene, skal disse resultater tolkes med forsigtighed.

I studiet ESS30008 blev 260 patienter, med virologisk suppression på et ”first line” behandlingsregime bestående af abacavir 300 mg plus lamivudin 150 mg begge givet 2 gange daglig og en PI eller NNRTI, randomiseret til at fortsætte dette regime eller at skifte til abacavir/lamivudin plus PI eller NNRT i 48 uger. Resultaterne ved uge 48 indikerede, at Abacavir/Lamivudine "Stada"-gruppen kunne associeres med et ensartet virologisk udfald (non-inferiør) sammenlignet med abacavir plus lamivudin gruppen baseret på forholdet mellem individer med hiv-1-RNA < 50 kopier/ml (henholdsvis 90 % og 85 %, 95 % CI: -2,7; 13,5).

En genotypisk sensitivitetsscore (GSS) for kombination af abacavir og lamivudin er ikke fastlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Tabellen viser andelen af behandlingserfarne patienter i CAL30001-studiet med hiv-RNA < 50 kopier/ml ved uge 48 opdelt efter genotypisk sensitivitetsscore ved optimeret baggrundsbehandling (OBT). Behandlingsresponset blev også evalueret i forhold til antallet af "major IAS-USA-definerede mutationer rettet mod abacavir eller lamivudin" og "multi-NRTI-resistens-associerede mutationer" ved baseline. GSS blev skaffet fra Monogramrapporter, hvor følsomme vira er tildelt værdierne ‘1-4’ baseret på antallet af lægemidler i regimet, og vira med nedsat følsomhed er tildelt værdien ‘0’. Genotypisk sensitivitetsscore ved baseline kunne ikke skaffes for alle patienter. Andelen af patienter i CAL30001 med GSS-score på < 2 eller ≥ 2 og suppression til < 50 kopier/ml ved uge 48 var sammenlignelige i de 2 behandlingsarme, abacavir en gang daglig og abacavir 2 gange daglig.

**Andel af patienter i CAL30001 med < 50 kopier/ml ved uge 48 efter genotypisk sensitivitetsscore i OBT og antal mutationer ved baseline**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **ABC/3TC FDC 1 x dgl.****(n=94)****Antal baseline-mutationer1** | **ABC 2 x dgl. + 3TC 1 x dgl.****(n=88)** |
| **GSS i OBT** | Alle | 0-1 | 2-5 | 6+ | Alle |
| **≤2** | 10/24 (42 %) | 3/24 (13 %) | 7/24 (29 %) | 0 | 12/26 (46 %) |
| **>2** | 29/56 (52 %) | 21/56 (38 %) | 8/56 (14 %) | 0 | 27/56 (48 %) |
| **Ikke kendt** | 8/14 (57 %) | 6/14 (43 %) | 2/14 (14 %) | 0 | 2/6 (33 %) |
| **Alle** | 47/94 (50 %) | 30/94 (32 %) | 17/94 (18 %) | 0 | 41/88 (47 %) |

1Major IAS-USA definerede mutationer rettet mod abacavir eller lamivudin og multi-NRTI-resistens-associerede mutationer

For studierne CNA109586 (ASSERT) og CNA30021 hos behandlingsnaive patienter blev genotype-data kun opnået for en undergruppe af patienterne ved screening eller ved baseline, samt for de patienter, der faldt inden for kriterierne for virologisk svigt. Delmængden af data, der er tilgængelig fra denne undergruppe af patienter fra studiet CNA30021, er listet nedenfor, men skal tolkes med forsigtighed. Bestemmelse af lægemiddelfølsomhed blev udført for hver patients virale genotype ved hjælp af ANRS 2009 hiv-1-genotypiske algoritme for lægemiddelresistens. Hvert følsomt lægemiddel i regimet blev tildelt en score på 1, og lægemidler, hvor ANRS-algoritmen forudsagde resistens, blev tildelt værdien ‘0’.

**Andel af patienter i CNA30021 med < 50 kopier/ml ved uge 48 efter genotypisk sensitivitetsscore i OBT og antal mutationer ved baseline**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **ABC 1 x dgl. + 3TC 1 x dgl. + EFV 1 x dgl.****(N=384)****Antal baseline-mutationer1** | **ABC 2 x dgl. + 3TC 1 x dgl. + EFV 1 x dgl.****(N=386)** |
| **GSS i OBT** | Alle | 0-1 | 2-5 | 6+ | Alle |
| **≤2** | 2/6 (33 %) | 2/6 (33 %) | 0 | 0 | 3/6 (50 %) |
| **>2** | 58/119 (49 %) | 57/119 (48 %) | 1/119 (<1 %) | 0 | 57/114 (50 %) |
| **Alle** | 60/125 (48 %) | 59/125 (47 %) | 1/125 (<1 %) | 0 | 60/120 (50 %) |

1Major IAS-USA (dec 2009) definerede mutationer rettet mod abacavir eller lamivudin

Pædiatrisk population

Inden for rammerne af et randomiseret, kontrolleret multicenterstudie med hiv-inficerede pædiatriske patienter blev der foretaget en sammenligning af dosering 1 gang daglig *versus* 2 gange daglig af abacavir og lamivudin. I ARROW-studiet (COL105677) blev 1.206 pædiatriske patienter i alderen fra 3 måneder til 17 år doseret i henhold til deres vægt, på basis af dosisanbefalingerne fra WHO’s behandlingsguidelines (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006).

Efter 36 uger på abacavir og lamivudin doseret 2 gange daglig blev 669 kvalificerede patienter randomiseret til enten at fortsætte med dosering 2 gange daglig eller skifte til dosering 1 gang daglig med abacavir og lamivudin i mindst 96 uger yderligere. Inden for denne population var der 104 patienter, der vejede mindst 25 kg, som fik 600 mg abacavir og 300 mg lamivudin givet 1 gang daglig som Abacavir/Lamivudine "Stada" med en median behandlingsvarighed på 596 dage.

Blandt de 669 randomiserede patienter (alder fra 12 måneder til ≤ 17 år) blev det påvist, at gruppen, som fik abacavir/lamivudin 1 gang daglig, var non-inferior til gruppen doseret 2 gange daglig, i henhold til den præ-definerede non-inferioritetsmargen på -12 %, for det primære endepunkt på < 80 c/ml ved uge 48 såvel som ved uge 96 (sekundært endepunkt). Alle andre testede grænseværdier (< 200c/ml, < 400 c/ml, < 1000 c/ml) faldt ligeledes inden for denne non-inferioritetsmargen. Subgruppe-analyse for heterogenitet af dosering 1 gang daglig *versus* 2 gange daglig viste ingen signifikant effekt af køn, alder eller virusbelastning ved randomisering. Konklusionerne understøtter non-inferioritet uanset analysemetode.

Blandt de 104 patienter, som fik abacavir/lamivudin, inklusive dem, der vejede mellem 40 kg og 25 kg, sås samme niveau af viral suppression.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fastdosiskombinationstabletten af abacavir/lamivudin (FDC) er vist at være bioækvivalent med lamivudin og abacavir administreret separat. Dette blev demonstreret i en enkeltdosis, 3-vejs overkrydsningsbioækvivalensstudie med FDC (fastende) *versus* 2 x 300 mg abacavir-tabletter plus 2 x 150 mg lamivudin-tabletter (fastende) mod FDC givet med et måltid med højt fedtindhold til raske frivillige (n=30). I det fastende stadie var der ingen signifikant forskel på graden af absorption, målt som arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) og maksimal serumkoncentration (Cmax), for hver komponent. Der blev heller ikke observeret klinisk signifikant effekt af fødeindtagelse ved indgift af FDC til fastende eller med fødeindtagelse. Disse resultater indikerer, at FDC kan tages med eller uden mad. De farmakokinetiske egenskaber for lamivudin og abacavir er beskrevet nedenfor.

Absorption

Abacavir og lamivudin absorberes hurtigt og godt fra mave-tarm-kanalen efter oral administration. Den absolutte biotilgængelighed af oral abacavir og lamivudin hos voksne er henholdsvis omkring 83 % og 80- 85 %. Efter oral administration er gennemsnitstiden (tmax) for at opnå maksimal serumkoncentration (Cmax) omkring 1,5 time og 1,0 time for henholdsvis abacavir og lamivudin. Efterfølgende en enkeltdosis af 600 mg abacavir er (CV) Cmax 4,26 μg/ml (28 %) og (CV) AUC∞ er 11,95 μg · t/ml (21 %). Efterfølgende flerdosis oral administration af lamivudin 300 mg en gang daglig i syv dage er (CV) steady state Cmax 2,04 μg/ml (26 %) og (CV) AUC24 er 8,87 μg · t/ml (21 %).

Distribution

Intravenøse studier med abacavir og lamivudin viste, at det gennemsnitlige fordelingsvolumen er henholdsvis 0,8 og 1,3 l/kg. *In vitro-*studier for plasmaproteinbinding indikerer, at abacavir kun i begrænset til moderat omfang (~ 49 %) bindes til humane plasmaproteiner ved terapeutiske koncentrationer. Lamivudin udviser lineær farmakokinetik i hele det terapeutiske doseringsinterval med begrænset binding til plasmaprotein *in vitro* (< 36 %). Dette indikerer en lille sandsynlighed for interaktioner med andre lægemidler ved fortrængning af plasmaproteinbinding.

Data viser, at abacavir og lamivudin penetrerer centralnervesystemet (CNS) og når ud i cerebrospinalvæsken (CSF). Studier med abacavir demonstrerer et fordelingsforhold mellem CSF og plasma AUC på mellem 30 % og 44 %. De observerede værdier for maksimale plasmakoncentrationer er 9 gange større end IC50 for abacavir, som er 0,08 μg/ml eller 0,26 μM, når der gives 600 mg abacavir 2 gange daglig. Den gennemsnitlige fordeling af CSF/serum lamivudin koncentrationer 2-4 timer efter oral administration var ca. 12 %. Det sande omfang af CNS penetrationen for lamivudin og dets sammenhængen med klinisk effekt er ukendt.

Biotransformation

Abacavir metaboliseres hovedsageligt i leveren, og ca. 2 % af den administrerede dosis udskilles uomdannet via nyrerne. De primære metaboliseringsveje hos mennesker er ved hjælp af alkoholdehydrogenase og glukuronidering til dannelse af 5′-carboxylsyre og 5′-glucuronid, som udgør ca. 66 % af den administrerede dosis. Disse metabolitter udskilles i urinen.

Metabolismen af lamivudin sker ved en mindre elimination. Lamivudin udskilles hovedsageligt uomdannet ved renal ekskretion. Sandsynligheden for metaboliske interaktioner mellem lamivudin og andre lægemidler er lav på grund af begrænset levermetabolisme (5-10 %) og lav plasmaproteinbinding.

Elimination

Den gennemsnitlige halveringstid af abacavir er ca. 1,5 time. Efter multiple orale doser af abacavir 300 mg 2 gange daglig er der ingen betydende akkumulering af abacavir. Elimination af abacavir sker via hepatisk metabolisme med efterfølgende udskillelse af metabolitterne primært i urinen. Metabolitter og uomdannet abacavir i urinen udgør ca. 83 % af den administrerede dosis abacavir. Resten elimineres i fæces.

Den observerede halveringstid for lamivudin er 18 til 19 timer. Den gennemsnitlige systemiske clearance af lamivudin er omkring 0,32 l/t/kg, hovedsageligt ved renal clearance (> 70 %) via det organisk kationiske transportsystem. Undersøgelser af patienter med nedsat nyrefunktion viser, at elimination af lamivudin påvirkes ved nyreinsufficiens. Abacavir/Lamivudine "Stada" anbefales ikke til patienter med en kreatininclearance på < 30 ml/min, da nødvendig dosisjustering ikke er mulig (se pkt. 4.2).

Intracellulær farmakokinetik

I et studie af 20 hiv-inficerede patienter, der fik abacavir 300 mg 2 gange daglig, med kun en 300 mg dosis indtaget før prøveudtagning efter 24 timer, var den geometriske gennemsnitlige carbovir-TP intracellulære halveringstid 20,6 timer sammenlignet med den geometriske gennemsnitlige abacavir plasmahalveringstid i dette studie på 2,6 timer. I et ”crossover-studie” med 27 hiv-inficerede patienter fandt man en højere intracellulær eksponering af carbovir-TP ved behandling med 600 mg abacavir en gang daglig (AUC24,ss + 32 %, Cmax24,ss + 99 % og Ctrough + 18 %) sammenlignet med behandling med 300 mg 2 gange daglig. Hos patienter der får lamivudin 300 mg en gang daglig, er den terminale intracellulære halveringstid for lamivudin-TP og lamivudin plasmahalveringstid den samme (henholdsvis 16-19 timer og 18-19 timer. I et ”crossover-studie” med 60 raske frivillige fandt man identiske intracellulære lamivudin-TP farmakokinetiske parametre (AUC24,ss og Cmax24,ss) eller lavere værdier (Ctrough – 24 %) ved behandling med lamivudin 300 mg en gang daglig sammenlignet med behandling med lamivudin 150 mg 2 gange daglig. Disse data støtter brugen af lamivudin 300 mg og abacavir 600 mg en gang daglig til behandling af hiv-inficerede patienter. Derudover er effekten og sikkerheden af denne kombination, givet en gang daglig, blevet demonstreret i et pivotalt klinisk studie (CNA30021 – se Klinisk erfaring).

Særlige patientpopulationer

*Nedsat leverfunktion*

Farmakokinetiske data er tilgængelige alene for abacavir og lamivudin.

Abacavir metaboliseres primært i leveren. Abacavirs farmakokinetik er blevet undersøgt hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 5-6), der fik en enkelt dosis på 600 mg: den mediane (interval) AUC var 24,1 (10,4 - 54,8) mikrog∙time/ml. Resultaterne viste, at AUC for abacavir i gennemsnit (90 % CI) steg 1,89 gange (1,32 - 2,70), og abacavirs halveringstid steg 1,58 gange (1,22 - 2,04). En definitiv anbefaling for dosisreduktion til patienter med let nedsat leverfunktion kan ikke gives på grund af en betydelig variation i eksponeringen af abacavir.

Data indhentet hos patienter med moderat til svær nedsat leverfunktion viser at lamivudins farmakokinetik ikke er signifikant påvirket af nedsat leverfunktion.

Baseret på data for abacavir, anbefales Kivexa ikke til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion.

*Nedsat nyrefunktion*

Farmakokinetiske data er alene tilgængelige for abacavir og lamivudin. Abacavir metaboliseres primært i leveren, og ca. 2 % abacavir udskilles uomdannet i urinen. Farmakokinetikken af abacavir hos patienter med nyresvigt svarer til den hos patienter med normal nyrefunktion. Studier med lamivudin viser at plasmakoncentrationer (AUC) øges hos patienter med nedsat nyrefunktion på grund af nedsat clearance. Abacavir/Lamivudine "Stada" anbefales ikke til patienter med en kreatininclearance på < 30 ml/min, da nødvendig dosisjustering ikke er mulig (se pkt. 4.2).

*Ældre*

Ingen farmakokinetiske data er tilgængelige for patienter over 65 år.

*Børn*

Orale formuleringer af abacavir absorberes godt og hurtigt, når det administreres til børn. Pædiatriske farmakokinetiske studier har vist, at administration 1 gang daglig giver et AUC24 ækvivalent til administration 2 gange daglig for både oral opløsning og tabletter, når den totale daglige dosis var den samme.

Den absolutte biotilgængelighed af lamivudin (ca. 58-66 %) var lavere og mere variabel hos pædiatriske patienter under 12 år. I pædiatriske farmakokinetiske studier blev det dog vist, at tabletformuleringer, som blev administreret 1 gang daglig, gav en AUC24, som var ækvivalent til AUC24 ved administration 2 gange daglig, når den totale daglige dosis var den samme.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Med undtagelse af en negativ *in vivo* rotte-micronucleus-test er der ingen tilgængelige data for effekten af kombinationen mellem abacavir og lamivudin i dyr.

Mutagenitet og karcinogenicitet

Hverken abacavir eller lamivudin var mutagene i bakterieforsøg, men i analogi med andre nukleosidanaloger hæmmer de cellulær DNA-replikation i *in vitro* test med celler fra pattedyr, såsom i lymfetesten udført på mus. Resultaterne af en *in vivo* rotte micronucleustest med abacavir og lamivudin i kombination var negative.

Lamivudin var ikke genotoksisk *in vivo* ved doser, der medførte plasmakoncentrationer op til 40-50 gange højere end kliniske plasmakoncentrationer. Abacavir har et svagt potentiale for at forårsage kromosomskader *in vitro* og *in vivo* ved høje testkoncentrationer.

Det karcinogene potentiale af en kombination af abacavir og lamivudin er ikke blevet testet. Ved langtidskarcinogenicitetsundersøgelser hos rotter og mus viste lamivudin intet karcinogent potentiale. Karcinogenicitetsundersøgelser hos mus og rotter af oralt administreret abacavir viste en stigning i forekomsten af ond- og godartede tumorer. Ondartede tumorer opstod i forhudskirtlen hos hannerne og i clitoriskirtlen hos hunnerne hos begge arter, og hos rotter i skjoldbruskkirtlen hos hanner og i leveren, urinblæren, lymfekirtler og i underhuden hos hunner.

Størstedelen af tumorerne opstod ved den højeste dosis af abacavir på 330 mg/kg/dag hos mus og 600 mg/kg/dag hos rotter. Tumorer i forhudskirtlen opstod dog ved en dosis på 110 mg/kg hos mus. Den systemiske eksponering, hvor der ikke var nogen effekt hos mus og rotter, svarede til 3 og 7 gange den systemiske eksponering hos mennesker under behandling. Så længe den kliniske relevans af disse fund er ukendt, indikerer disse data, at den karcinogene risiko hos mennesker opvejes af de potentielle kliniske fordele.

Toksicitet ved gentagen dosering

I prækliniske toksikologiske undersøgelser blev det påvist, at behandling med abacavir øgede levervægten hos rotter og aber. Den kliniske relevans af dette er ukendt. Fra kliniske studier er der ingen tegn på, at abacavir skulle være hepatotoksisk. Desuden er der ikke hos mennesker observeret autoinduktion af metabolismen af abacavir eller induktion af metabolismen af andre stoffer, som metaboliseres i leveren.

Let myokardiel degeneration i hjertet hos mus og rotter blev observeret efter administration af abacavir i to år. Den systemiske eksponering svarede til 7-24 gange den forventede systemiske eksponering hos mennesker. Den kliniske relevans af dette fund er ikke fastlagt.

Reproduktionstoksicitet

I reproduktionstoksicitetsundersøgelser i dyr blev det vist at lamivudin og abacavir passerer placenta.

Lamivudin var ikke teratogent i dyrestudier, men der var indikationer for en øgning af tidlig fosterdød i kaniner efter en relativ lille systemisk eksponering; sammenligneligt med hvad der set i mennesker. En lignende effekt er ikke set hos rotter selv efter meget høj systemisk eksponering.

I reproduktionstoksicitetsundersøgelser blev der observeret embryo- og føtal-toksicitet hos rotter, men ikke hos kaniner. Disse fund inkluderede nedsat fostervægt, føtale ødemer og øget antal skeletale variationer/misdannelser, tidlig intrauterin død og dødsfødsler. Der kan ikke drages nogen konklusion med hensyn til det teratogene potentiale for abacavir som følge af denne embryo- og føtal-toksicitet.

En fertilitetsundersøgelse hos rotter viste, at abacavir ikke påvirkede hanlig eller hunlig fertilitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Mikrokrystallinsk Cellulose PH 102 (E460)

Mikrokrystallinsk Cellulose PH 200 (E460)

Natriumstivelsesglycolat

Povidon K90 (E1201)

Magnesiumstearate (E470b)

Tabletovertræk

Hypromellose 5 (E464)

Magrogol 400 (E1521)

Titandioxid (E171)

Sunset Yellow FCF Aluminiumlak (E110)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Blister

4 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvid gennemsigtig aluminium-PVC/PE/PVDC blister

30 tabletter.

Multipakning med 90 (3 pakninger á 30) tabletter.

Hvid HDPE-beholder med et hvidt plastiklåg (PP)

30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46 A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

56840

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

15. juni 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

24. oktober 2024