

 15. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

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

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

 29630

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Abacavir/Lamivudine "Teva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter.

Orange, aflang, bikonveks filmovertrukket tablet, præget med ”600” på den ene side og ”300” på den anden side og med en størrelse på ca. 20,5 mm x 9 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Abacavir/Lamivudine "Teva" er indiceret til antiretroviral kombinationsbehandling af human immundefektvirus (hiv)-infektion hos voksne, unge og børn, som 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 "Teva" er 1 tablet én gang daglig.

*Børn under 25 kg:*

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

Abacavir/Lamivudine "Teva" er en fastdosistablet, og bør ikke gives til patienter, der har brug for dosisjusteringer. I tilfælde hvor seponering eller dosisjustering af en af de aktive substanser er indiceret, er separate præparater med abacavir eller lamivudin tilgængelige. I disse tilfælde bør lægen referere til den individuelle produktinformation 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 grundet aldersbetingede ændringer, såsom dennedsatte nyrefunktion og ændringer i hæmatologiske parametre.

*Nedsat nyrefunktion:*

Abacavir/Lamivudine "Teva" anbefales ikke 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. Kliniske data er ikke tilgængelige for patienter med moderat eller svær nedsat leverfunktion, og derfor anbefales brug afAbacavir/Lamivudine "Teva" ikke, medmindre det vurderes som nødvendigt. Hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 5-6)er omhyggelig monitorering påkrævet, herunder, om muligt, monitorering af plasmakoncentrationen for abacavir (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Pædiatrisk population:*

Sikkerheden og effekten af Abacavir/Lamivudine "Teva" hos børn under 25 kg er ikke klarlagt.

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 "Teva" 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 pkt. 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 afsnit. Der er ingen yderligere advarsler og forsigtighedsregler, der er relevante for kombinationen af abacavir og lamivudin.

|  |
| --- |
| ***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, hvoraf nogle har været livstruende 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 bærere af HLA-B\*5701-allel. Der er dog rapporteret om overfølsomhedsreaktioner over for abacavir med lavere frekvens hos patienter, der ikke er bærere af denne allel.Følgende bør derfor overholdes:* HLA-B\*5701-status skal altid dokumenteres før initiering af behandling.
* Kombinationen af abacavir og lamivudin 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.
* Kombinationen af abacavir og lamivudin **skal seponeres uden forsinkelse**, selv hos patienter uden HLA-B\*5107-allel, hvis der opstår mistanke om en overfølsomhedsreaktion. Forsinkelse i seponering af kombinationen af abacavir og lamivudin efter indtrædelse af en overfølsomhedsreaktion kan resultere i en livstruende situation.
* Efter seponering af kombinationen af abacavir og lamivudin, grundet en formodet overfølsomhedsreaktion, må behandling med kombinationen af abacavir og lamivudin **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 tabletter med kombinationen af abacavir og lamivudin.

**Klinisk beskrivelse** af *overfølsomhedsreaktion over for abacavir*Overfølsomhedsreaktioner over for abacavir er karakteriseret gennem kliniske studier og via opfølgning efter markedsføring. Symptomerne fremkom normalt inden for de første seks uger (mediantid til debut var 11 dage) efter initiering af behandling 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. **Bemærk, 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

Vægtforøgelse og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. Der er i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt for lipider, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og nogen 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.

Pankreatitis

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

Risiko for virologisk svigt

* tredobbelt 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 én gang dagligt regime.
* Risikoen for virologisk svigt ved anvendelse af kombinationen af abacavir og lamivudin kan være højere end ved anvendelse af andre behandlingsoptioner (se pkt. 5.1).

Leversygdom

Sikkerheden og effekten af kombinationen af abacavir og lamivudin er ikke blevet klarlagt hos patienter med betydende, underliggende leversygdom. Kombinationen af abacavir og lamivudin anbefales ikke hos patienter med moderat eller svær nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hos patienter med eksisterende lever dysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis, ses oftere abnorm leverfunktion i forbindelse med antiretroviral kombinationsbehandling, og disse patienter skal kontrolleres i henhold til standardpraksis. Hvis der er tegn på forværring af leversygdom hos disse patienter, skal afbrydelse eller seponering af behandling 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 anvendes til behandling af hiv og hepatitis B-virus (HBV) samtidig, kan der findes mere information relateret til anvendelse af lamivudin til behandlingen af hepatitis B-infektion i produktresumeerne for produkter, som indeholder lamivudin, og som er indiceret til behandling af HBV.

Hvis kombinationen af abacavir og lamivudin 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- og nukleotidanaloger kan påvirke mitokondriefunktionen i varierende grad, hvilket er mest udtalt ved stavudin, didanosin og zidovudin. Der foreligger rapporter om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som *in utero* og/eller efter fødslen har været eksponeret for nukleosidanaloger. Disse har primært vedrørt behandlingsregimer indeholdende zidovudin. De hyppigst indrapporterede bivirkninger er hæmatologiske lidelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske lidelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Disse bivirkninger har ofte været forbigående. Der foreligger sjældne rapporter med sen-reaktioner i form af neurologiske sygdomme (hypertoni, kramper, usædvanlig opførsel). Det er uvist, om sådanne neurologiske sygdomme er forbigående eller vedvarende. Mitokondriel dysfunktion bør tages i betragtning for alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, særligt neurologiske symptomer, som har været eksponeret for nukleotid og nukleotidanaloger *in utero*. Ovennævnte observationer ændrer ikke på nuværende nationale rekommandationer vedrørende brug af antiretroviral behandling til gravide for at forebygge vertikal transmission af hiv.

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.

Sådanne reaktioner er typisk 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 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 og 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 kombinationen af abacavir og lamivudin 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 de tilgængelige data fra kliniske studier og observationsstudier med abacavir viser inkonsekvente resultater, antyder flere studier en øget risiko for kardiovaskulære hændelser (især myokardieinfarkt) hos patienter behandlet med abacavir. Ved ordinering af kombinationen af abacavir og 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 høj kardiovaskulær risiko.

Administration til personer med moderat nedsat nyrefunktion

Patienter med kreatininclearance mellem 30 og 49 ml/min, som får Abacavir/Lamivudine "Teva", 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 studier, der sammenligner kombinationen af abacavir og lamivudin med de individuelle komponenter, hos patienter med kreatininclearance mellem 30 og 49 ml/min, som har fået dosisjusteret lamivudin. I de oprindelige registreringsstudier 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/Lamivudine "Teva", 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/Lamivudine "Teva". Der bør ophøres med Abacavir/Lamivudine "Teva", og de individuelle komponenter benyttes til at sammensætte behandlingsregimet.

Lægemiddelinteraktioner

Kombinationen af abacavir og lamivudin må ikke tages samtidig med andre lægemidler indeholdende lamivudin eller lægemidler indeholdende emtricitabin.

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

Hjælpestof(fer)

*Natrium*

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

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

Dette lægemiddel indeholder abacavir og lamivudin, og derfor er interaktioner, påvist individuelt for disse, relevante for dette lægemiddel. 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, som elimineres via alkoholdehydrogenase, kan ændre eksponeringen over for abacavir. Lamivudin udskilles renalt. Aktiv renal sekretion af lamivudin via urinen medieres af organisk kation transportører (OCT’er). Samtidig administration af lamivudin og OCT-hæmmere kan muligvis øge eksponeringen for lamivudin.

Abacavir og lamivudin bliver ikke metaboliseret signifikant af cytokrom P450-enzymer (såsom CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6), og de inducerer heller ikke dette enzymsystem. Lamivudin 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.

Kombinationen af abacavir og lamivudin bør ikke tages sammen med andre lægemidler, der indeholder lamivudin (se pkt. 4.4).

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

| **Lægemidler efter terapeutisk område** | **Interaktion****Geometrisk gennemsnitsændring****(%) (mulig mekanisme)** | **Anbefaling vedrørende co-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 |  | Grundet ligheder bør Abacavir/Lamivudine Teva ikke administreres samtidig med andre cytidin-analoger, såsom emtricitabin. |
| **Antiinfektiøse lægemidler** |
| Trimethoprim/sulfamethoxazol (Co-trimoxazol)/Abacavir | Interaktion ikke undersøgt. | Dosisjustering ikke nødvendig for Abacavir/Lamivudine Teva.Når samtidig administration af co-trimoxazole er påkrævet, skal patienten monitoreres klinisk. Høje doser af trimethoprim/ sulfamethoxazol til behandling af *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) toksoplasmose er ikke undersøgt og bør undgås. |
| Trimethoprim/sulfamethoxazol (Co-trimoxazol)/Lamivudin (160 mg/800 mg én gang daglig i 5 dage/300 mg enkeltdosis) | Lamivudin: AUC ↑40 %Trimethoprim: AUC ↔Sulfamethoxazol: AUC ↔(hæmmer af organisk kation transportører) |
| **ANTIMYKOTIKA** |
| Rifampicin/Abacavir | Interaktion ikke undersøgt.Risiko for mindre fald i plasmakoncentration af abacavir på grund af induktion af UGT. | Data er utilstrækkelig; der kan ikke gives anbefaling vedrørende dosisjustering. |
| Rifampicin/Lamivudin | Interaktion ikke undersøgt. |
| **ANTIKONVULSIVA** |
| Phenobarbital/Abacavir | Interaktion ikke undersøgt.Risiko for mindre fald i plasmakoncentration af abacavir på grund af induktion af UGT. | Data er utilstrækkelig; der kan ikke gives anbefaling vedrørende dosisjustering. |
| Phenobarbital/Lamivudin | Interaktion ikke undersøgt. |
| Phenytoin/Abacavir | Interaktion ikke undersøgt.Risiko for mindre fald i plasmakoncentration af abacavir på grund af induktion af UGT. | Data er utilstrækkelig; der kan ikke gives anbefaling vedrørende dosisjustering.Monitorer phenytoin-koncentrationen. |
| Phenytoin/Lamivudin | Interaktion ikke undersøgt. |
| **ANTIHISTAMINER (HISTAMINE H2 RECEPTOR ANTAGONISTER)** |
| Ranitidin/Abacavir | Interaktion ikke undersøgt. | Dosisjustering ikke nødvendig. |
| Ranitidin/Lamivudin | Interaktion ikke undersøgt. Der forventes ingen 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 ingen 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 én gang daglig i 14 dage/600 mg enkeltdosis, derefter 600 mg to gange daglig i 14 dage) | Abacavir: AUC ↔Cmax ↓35 %Methadon: CL/F ↑22 % | Dosisjustering for Abacavir/Lamivudine Teva er ikke nødvendig.Dosisjustering af methadon forventes ikke at være nødvendig for størsteparten af patienterne. Re-titrering af methadon kan være nødvendigt i enkelte tilfælde. |
| Methadon/Lamivudin | Interaktion ikke undersøgt. |
| **RETINOIDER** |
| Retinoid-forbindelser (f.eks. isotretinoin)/Abacavir | Interaktion ikke undersøgt.Mulig interaktion på baggrund af den fælles eliminationsvej via alkoholdehydrogenase. | Data er utilstrækkelig; der kan ikke gives anbefaling vedrørende 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 ↔(hæmmer 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 mglamivudin:AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 %Cmax ↓ 28 %; 52 %; 55 %. | Undgå så vidt muligt vedvarende administration af Abacavir/Lamivudine Teva sammen med sorbitolholdige lægemidler eller andre osmotisk virkende polyalkoholer eller monosaccaharidalkoholer (f.eks. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Overvej hyppigere overvågning af hiv-1 virusmængde, når vedvarende samtidig administration ikke kan undgås. |
| Riociguat/Abacavir | Riociguat ↑ *In vitro* hæmmer abacavir CYP1A1. Samtidig administration af en enkelt dosis riociguat (0,5 mg) til hiv-patienter, der fik en kombination af abacavir / dolutegravir / lamivudin (600 mg / 50 mg / 300 mg én gang dagligt) førte til en cirka tre gange højere riociguat AUC(0-∞) sammenlignet med tidligere rapporteret riociguat AUC(0-∞) hos frivillige raske.  | Riociguat-dosis skal muligvis reduceres. 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 studier med dyr 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 Teva kan muligvis hæmme cellulær DNA-replikation, og abacavir har vist sig at være karcinogent i dyremodeller (se pkt.5.3). Den kliniske relevans af disse fund er ukendt. 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 Teva 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 Teva, 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 forårsager mitokondrieskader i varierende grad. 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 humant 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.

Det anbefales, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn, så overførsel af hiv undgås.

Fertilitet

Dyrestudier 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**

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Patientens kliniske status og bivirkningsprofilen for kombinationen af abacavir og lamivudin bør tages i betragtning, når man overvejer patientens evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Bivirkninger rapporteret for kombinationen af abacavir og lamivudin 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 abacavir eller lamivudin, er nævnt nedenfor, fordelt efter systemorganklasser 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) og meget sjælden (< 1/10.000).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Abacavir** | **Lamivudin** |
| Blod og lymfesystem |  | *Ikke almindelig:* neutropeni og anæmi (begge af og til alvorlige), trombocytopeni*Meget sjælden:* ren erythrocyt aplasi |
| Immunsystemet | *Almindelig:* hypersensitivitet |  |
| Metabolisme og ernæring | *Almindelig:* anoreksi*Meget sjælden*: lactacidose | *Meget sjælden*: lactacidose |
| Nervesystemet | *Almindelig:* hovedpine | *Almindelig:* hovedpine, søvnløshed*Meget sjælden:* Tilfælde af perifer neuropati (eller paræstesi) er rapporteret |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | *Almindelig:* hoste, nasale symptomer |
| Mave-tarm-kanalen | *Almindelig:* kvalme, opkastning, diarré*Sjælden:* der er rapporteret om pankreatitis, men en kausal sammenhæng med abacavir behandling er usikker  | *Almindelig:* kvalme, opkastning, mavesmerter eller -kramper, diarré*Sjælden:* stigning i serumamylase. Der er rapporteret tilfælde af pankreatitis |
| Lever og galdeveje |  | *Ikke almindelig:* forbigående stigning i 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:* ledsmerter, muskelforstyrrelser*Sjælden:* rabdomyolyse |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | *Almindelig:* feber, svær udmattelse, træthed | *Almindelig:* træthed, utilpashed, feber |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Overfølsomhed over for abacavir*

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

Næsten alle patienter, som udvikler 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 såsom svær udmatning og utilpashed.

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

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

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

*Andet* **Feber, svær udmatning, utilpashed**, ødem, lymfadenopati, hypotension, konjunctivitis, 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 abacavir-behandling og kan være livstruende og har i sjældne tilfælde været dødelige.

Genoptagelse af behandling med abacavir efter en overfølsomhedsreaktion 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 ét af kernesymptomerne på overfølsomhed (se ovenfor) forud for ophør med abacavir- behandling. I meget sjældne tilfælde er overfølsomhedsreaktioner rapporteret 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 CART 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 immunreaktivering; 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, som vejede mindst 25 kg, der fik abacavir og lamivudin, givet som fastdoserede kombinationstabletter 1 gang daglig. Der blev ikke identificeret yderligere sikkerhedsproblemer hos pædiatriske patienter, som blev behandlet med dosering 1 gang daglig eller 2 gange daglig, 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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ikke identificeret nogen specifikke symptomer eller tegn som følge af akut overdosis med abacavir eller lamivudin, ud over dem som er nævnt under bivirkninger.

Hvis overdosering finder sted, bør patienten monitoreres 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, selvom 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, kombinationer.

ATC-kode: J 05 AR 02.

*Virkningsmekanisme:* Abacavir og lamivudin er nukleosidanalog revers transkriptasehæmmere (NRTI’er) og er potente, selektive inhibitorer af hiv-1 og hiv-2 (LAV2 og EHO) replikation. Både abacavir og lamivudin bliver metaboliseret sekventielt af intracellulære kinaser til de respektive 5’-triphosphater (TP), som er de aktive dele. Lamivudin-TP og carbovir-TP (den aktive trifosfatform af abacavir) er substrater for og kompetitive inhibitorer af hiv revers transkriptase (RT), men deres centrale antivirale aktivitet sker ved inkorporering af monofosfatformen ind i den virale DNA-kæde, resulterende i kædeterminering. Abacavir og lamivudin trifosfater udviser signifikant mindre affinitet for værtscelle-DNA-polymeraser.

Der blev ikke observeret nogen antagonistisk effekt med lamivudin og andre antiretrovirale lægemidler *in vitro* (lægemidler testet: didanosin, nevirapin og ziduvodin). Abacavirs antivirale aktivitet i cellekulturer blev ikke antagoniseret ved kombination med nukleosid revers transkriptasehæmmere (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 inhibere 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 % inhibition (IC50), varierede afhængigt af virus og værtscelletype.

Den gennemsnitlige EC50 for abacavir mod laboratoriestammer af hiv-1IIIB og hiv-1HXB2 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 subtyper af hiv-1 (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 blevet evalueret ved brug af enten *multi-cycle* Virco Antivirogram™ assay (n=92 fra COL40263) eller *single-cycle* Monogram Biosciences PhenoSense™ assay (n=138 fra ESS30009). Disse resulterede i 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 disponering af kliniske isolater fra antiretroviral-naive patienter med gruppe M hiv-1, non-B subtyper i tre studier har alle rapporteret, at alle vira var fuldt følsomme over for både abacavir og lamivudin: ét 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, inkluderende 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 wild-type-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 lægemiddel i stigende koncentration resulterede i selektion af dobbelt RT-mutanter 65R/184V og 74V/184V eller tredobbelt RT-mutant 74V/115Y/184V. To mutationer medførte en ændring af følsomheden over for abacavir på 7-8 gange, og kombinationer af tre mutationer var nødvendig for at medføre mere end 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 det aktive site i det virale RT. Tilførsel af hiv-1 (HXB2) under tilstedeværelse af stigende koncentrationer af 3TC resulterede i høje niveauer (> 100 til > 500 gange) af lamivudin-resistente vira, og RT M184I- eller V-mutation blev hurtigt selekteret. IC50 for wild-type 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 antiretrovirale behandlinger.

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-selektion (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). Inklusion af zidovudin i behandlingen med abacavir, reducerer forekomsten af L74V- og K65R-selektion (med zidovudin: 0/40, uden zidovudin: 15/192, 8 %).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Behandling** | **Abacavir +****Combivir1** | **Abacavir +****lamivudin +****NNRTI** | **Abacavir +****lamivudin +****PI (or 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 af seks kliniske studier sås ingen TAM’er i behandlingsregimerne med abacavir uden zidovudin (0/127), men blev selekteret i behandlingsregimer indeholdende abacavir og thymidinanalogen zidovudin (22/86, 26 %).

*In vivo-resistens (tidligere behandlede patienter)*

M184V- eller M1841-varianterne opstår hos hiv-1-inficerede patienter i behandling med lamivudin-holdige antiretrovirale midler, og medfører et højt resistens-niveau over for lamivudin. På trods af udvikling af M184V tyder *in vitro* data på, at lamivudin fortsat har resterende antiretroviral aktivitet (formentlig grundet svækkede vira). Den kliniske relevans af disse fund er ikke fastslået. De tilgængelige kliniske data er meget begrænsede og udelukker enhver pålidelig konklusion. Behandling med andre NRTI’er vil under alle omstændigheder være at foretrække frem for at fortsætte behandling med lamivudin. I tilfælde af M184V-mutation bør man derfor kun overveje at fortsætte med lamivudin i tilfælde, hvor der ikke er andre virksomme NRTI’er tilgængelige.

Der er påvist klinisk signifikant reduktion af følsomhed over for abacavir i kliniske isolater fra patienter med ukontrolleret virus-replikation, som tidligere er behandlet med, og er resistente over for andre nukleosidinhibitorer. I en metaanalyse af fem kliniske studier, blev ABC tilføjet for at intensivere behandlingen. 123 (74 %) ud af 166 forsøgspersoner havde M184V/I, 50 (30 %) havde T215Y/F, 45 (27 %) havde M4IL, 30 (18 %) havde K70R og 25 (15 %) havde D67N. K65R var ikke tilstede, 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 k/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 én anden abacavir-mutation eller M184V med flere TAM’er. Fænotypisk krydsresistens over for andre NRTI’er med kun M184V- eller M184I- mutationen er begrænset. Zidovudin, didanosin, stavudin og tenofovir fastholder deres antiretrovirale aktiviteter mod sådanne hiv-1-varianter. Tilstedeværelsen af M184V sammen med K65R giver anledning for krydsresistens mellem abacavir, tenofovir, didanosin og lamivudin. Ligeledes kan tilstedeværelsen af M184V sammen med L74V giver anledning til krydsresistens mellem abacavir, didanosin og lamivudin.

Tilstedeværelsen af M184V sammen med Y115F giver anledning 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 antiretrovirale lægemidler fra andre grupper, f.eks. PI’er eller NNRTI’er, er usandsynlig.

*Kliniske erfaringer*

Kliniske erfaringer med kombinationen af abacavir og lamivudin som et én 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 én 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 modtage enten abacavir (ABC) 600 mg én gang daglig eller 300 mg 2 gange daglig i kombination med lamivudin 300 mg én gang daglig og efavirenz 600 mg én 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 QD +3TC+EFV****(n=384)** | **ABC BID +3TC+EFV****(n=386)** |
| **ITT-E population****TLOVR analyse** | Andel med hiv-1 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 af hiv-RNA or <50 kopier/ml****Alle patienter** | 372/384 (97 %) | 373/386 (97 %) |

Lignende klinisk succes (punktestimat for behandlingsforskel: 1,7; 95 % CI: -8,4; 4,9) blev observeret for begge regimer. Ud fra disse resultater kan det med 95 % konfidens konkluderes, 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 én gang daglig over for abacavir 2 gange daglig.

Der var en lav, tilsvarende overordnet forekomst af virologisk svigt (udgangsværdi > 50 kopier/ml) i både én gang daglig og to gange daglig behandlingsgrupperne (henholdsvis 10 % og 8 %). I den lille sample størrelse for genotypeanalyse var der en tendens til en større frekvens af NRTI-associerede mutationer i én gang daglig *versus* to gange daglig abacavir regime. Der kunne ikke drages nogen konkret konklusion grundet de begrænsede data fra dette studie.

Der er modstridende data i nogle sammenlignende studier med kombinationen af abacavir og lamivudin (*HEAT, ACTG5202 og ASSERT*)

EPZ104057 (HEAT-studiet) var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenter-studie, der forløb over 96 uger. Det primære formål med studiet var, 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 én gang daglig i kombination med lopinavir/ritonavir (LPV/r, 800 mg/200 mg) til 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
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 %) |

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

Studiet ACTG5202 var et multicenter, komparativt, randomiseret 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 hazard ratio: 2,33; 95 % CI: 1,46; 3,72; p=0,0003). Komiteen til overvågning af datasikkerhed (DSMB) anbefalede, at det blev overvejet at ændre i behandlingsregimet for alle patienter i gruppen med høj virusbyrde på baggrund af de observerede effektforskelle. 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 én gang daglig i kombination med efavirenz (EFV, 600 mg) hos antiretroviral terapi-(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 der observeret et lavere virologisk respons 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 kombinationen af abacavir og lamivudin én gang daglig var den samme som af abacavir 300 mg 2 gange daglig plus lamivudin 300 mg én gang daglig eller 150 mg 2 gange daglig hos behandlingserfarne patienter.

I studiet CAL30001 blev 182 tidligere behandlede patienter med virologisk svigt randomiseret, og fik enten kombinationen af abacavir og lamivudin én gang daglig eller abacavir 300 mg 2 gange daglig plus lamivudin 300 mg én gang daglig, begge i kombination med tenofovir og en PI eller en NNRTI i 48 uger. Sammenlignelige reduktioner i hiv-1-RNA målt som det gennemsnitlige areal (AUC) under kurven minus baseline blev observeret, hvilket indikerer, at kombinationen af abacavir og 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 kombinationen af abacavir og lamivudin plus PI eller NNRT i 48 uger. Resultaterne ved uge 48 indikerede, at gruppen som fik kombinationen af abacavir og lamivudin, kunne associeres med et lignende 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).

Der er ikke faslagt en genotypisk sensitivitetsscore (GSS) for kombination af abacavir og lamivudin af MAH (indehaver 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’. GSS ved baseline kunne ikke skaffes for alle patienter. Andelen af patienter i CAL30001 med GSS-score på < 2 eller ≥ 2 og succesfuld suppression til < 50 kopier/ml ved uge 48 var sammenlignelige i de 2 behandlingsarme med hhv. abacavir én 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 mutationer ved baseline1 | **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 %) |

1 Major 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 mutationer ved baseline1 | **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 %) |

1 Major IAS-USA 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 yderligere mindst 96 uger. Inden for denne population var der 104 patienter, der vejede mindst 25 kg, som fik 600 mg abacavir og 300 mg lamivudin givet som fastdoserede kombinationstabletter 1 gang daglig 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-inferiør til gruppen doseret 2 gange daglig, i henhold til den præ-definerede non-inferioritetsmargen på -12 %, for det primære endepunkt på < 80 kopier/ml ved uge 48 såvel som ved uge 96 (sekundært endepunkt). Alle andre testede grænseværdier (< 200 kopier/ml, < 400 kopier/ml, < 1000 kopier/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 understøttede non-inferioritet uanset analysemetode.

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Den fastdoserede kombinationstablet med abacavir/lamivudin (FDC) er blevet vist at være bioækvivalent med lamivudin og abacavir administreret separat. Dette blev demonstreret i en enkeltdosis, 3-way crossover bioækvivalensstudie 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 AUC og maksimal peak koncentration (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 Cmax omkring 1,5 time og 1,0 time for henholdsvis abacavir og lamivudin. Efter en enkeltdosis af 600 mg abacavir er den gennemsnitlige (CV) Cmax 4,26 μg/ml (28 %) og den gennemsnitlige (CV) AUC∞ er 11,95 μg · t/ml (21 %). Efter flerdosis oral administration af lamivudin 300 mg én 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 %).

Fordeling

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 ratio 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 metabolisering med efterfølgende udskillelse af metabolitter primært i urinen. Metabolitterne og uomdannet abacavir i urinen udgør ca. 83 % af den administrerede dosis abacavir. Den resterende del 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 renal dysfunktion. Kombinationen af abacavir og lamivudin 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 én 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 én 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 én 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 lignende intracellulære lamivudin-TP farmakokinetiske parametre (AUC24,ss og Cmax24,ss) eller lavere værdier (Ctrough – 24 %) ved behandling med lamivudin 300 mg én gang daglig sammenlignet med behandling med lamivudin 150 mg 2 gange daglig. Overordnet støtter disse data brugen af lamivudin 300 mg og abacavir 600 mg én gang daglig til behandling af hiv-inficerede patienter. Derudover er effekten og sikkerheden af denne kombination, givet én gang daglig, blevet demonstreret i et pivotalt klinisk studie (CNA30021 – se Klinisk erfaring).

Særlige patientpopulationer

*Nedsat leverfunktion*

Farmakokinetiske data er alene tilgængelige separat 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-værdi var 24,1 (10,4 til 54,8) µg h/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). Dosisreduktion til patienter med let nedsat leverfunktion kan ikke definitivt anbefales på grund af 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 opnået for abacavir kan kombinationen bestående af abacavir og lamivudin ikke anbefales til patienter med moderat til svær 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. Kombinationen af abacavir og lamivudin 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.

 *Pædiatrisk population*

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-micronucleustest er der ingen tilgængelige data for effekten af kombinationen mellem abacavir og lamivudin i dyr.

*Mutagenicitet og karcinogenicitet*

Hverken abacavir eller lamivudin var mutagene i bakterieforsøg, men konsistent med andre nukleosidanaloger hæmmer de cellulær DNA-replikation i *in vitro-*tests med celler fra pattedyr, såsom i muselymfom assayet. Resultaterne fra 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 for en kombination af abacavir og lamivudin er ikke blevet testet. Ved længerevarende, orale karcinogenicitetsstudier hos rotter og mus viste lamivudin intet karcinogent potentiale. Karcinogenicitetsstudier 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 klitoriskirtlen 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.

*Repeat-dose toksicitet*

I prækliniske toksikologiske studier 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 observeret autoinduktion af metabolismen af abacavir eller induktion af metabolismen af andre stoffer hos mennesker, 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 reproduktionstoksicitetsstudier i dyr blev det vist at lamivudin og abacavir passerer placenta.

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

I reproduktionstoksicitetsstudier 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 fertilitetsstudie hos rotter viste, at abacavir ikke påvirkede mandlig eller kvindelig fertilitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Cellulose, mikrokrystallinsk

Hydroxypropylcellulose

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Hypromellose

Macrogol 4000

Titandioxid (E171)

Polysorbat 80

Gul jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvide PVC/PVDC/Aluminiumblister.

Pakningsstørrelser af 10, 30 og 90 filmovertrukne tabletter i blisterpakninger eller 10x1, 30x1 og 90x1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkeltdosis blistre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83a

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

55425

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

2. juni 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

15. oktober 2024