

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abacavir Accord 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg abakaviiria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Jakourteiset tabletit ovat keltaisia, kaksoiskuperia, 18,50 x 7,30 mm, kapselin mallisia, ja niiden toisella puolella on merkintä ”H” ja toisella puolella jakourteen erottamina merkinnät ”A” ja ”26”.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Abacavir Accord on indikoitu käytettäväksi yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa HIV-infektion hoitoon aikuisille, nuorille ja lapsille (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Abacavir Accord -hoidon hyödyt on osoitettu pääasiassa tutkimuksissa, joissa aikuispotilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä ovat saaneet Abacavir Accord -valmistetta kahdesti vuorokaudessa osana yhdistelmähoitoa (ks. kohta 5.1).

Ennen kuin hoito abakaviirilla aloitetaan, on tehtävä HLA-B*5701-alleelitestaus kaikille HIV-potilaille riippumatta etnisestä taustasta (ks. kohta 4.4). Abakaviiria ei pidä käyttää potilaille, joiden tiedetään kantavan HLA-B*5701-alleelia.

4.2 Annostus ja antotapa

Abacavir Accord -hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Abacavir Accord voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman.

Abacavir Accord -tabletit tulee mieluiten niellä murskaamatta, jotta koko annos tulee varmasti otetuksi.

Abakaviiria saattaa olla saatavana myös oraaliliuoksena käytettäväksi yli kolmen kuukauden ikäisille lapsille, jotka painavat alle 14 kg sekä potilaille, joille tabletit eivät sovi.

Vaihtoehtoisesti potilaat, jotka eivät pysty nielemään tabletteja, voivat murskata tabletin/tabletit ja lisätä sen/ne pieneen määrään puolikiinteää ruokaa tai nestettä, joka kaikki tulee ottaa välittömästi (ks. kohta 5.2).

Aikuiset, nuoret ja lapset (vähintään 25 kg painavat):

Suosittelut Abacavir Accord -annos on 600 mg vuorokaudessa, joko 300 mg (yksi tabletti) kahdesti vuorokaudessa, tai 600 mg (kaksi tablettia) kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Lapset (alle 25 kg painavat):

Abacavir Accord-tabletteja koskevat annossuositukset annetaan painoryhmittäin.

≥ 20 kg – < 25 kg painavat lapset: Suositeltu annos on 450 mg vuorokaudessa. Tämä voidaan annostella joko ottamalla 150 mg (puolikas tabletti) aamulla ja 300 mg (kokonainen tabletti) illalla, tai 450 mg (puolitoista tablettia) kerran vuorokaudessa.

14 – < 20 kg painavat lapset: Suositeltu annos on 300 mg vuorokaudessa. Tämä voidaan annostella joko ottamalla 150 mg (puolikas tabletti) kahdesti vuorokaudessa, tai 300 mg (kokonainen tabletti) kerran vuorokaudessa.

Alle kolmen kuukauden ikäiset lapset: Käytöstä alle kolmen kuukauden ikäisille lapsille on rajoitetusti kliinistä kokemusta eikä sen perusteella voida antaa annossuosituksia (ks. kohta 5.2).

Potilaiden, jotka vaihtavat kahdesti vuorokaudessa annostelusta kerran vuorokaudessa annosteluun, on otettava suositeltu kerran vuorokaudessa annosteltava annos (kuten yllä on kuvattu) noin 12 tuntia viimeisen kahdesti vuorokaudessa annostellun annoksen jälkeen ja sitten jatkettava suositellun kerran vuorokaudessa annosteltavan annoksen ottamista (kuten yllä on kuvattu) noin 24 tunnin välein. Jos palataan kahdesti vuorokaudessa annosteluun, potilaiden on otettava suositeltu kahdesti vuorokaudessa annosteltava annos noin 24 tunnin kuluttua viimeisen kerran vuorokaudessa annosteltavan annoksen jälkeen.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Abacavir Accord -annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten toiminnan häiriöitä. Abacavir Accord -valmistetta ei kuitenkaan suositella potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaistauti (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Abakaviiri metaboloituu pääasiassa maksassa. Ehdottomia annossuosituksia ei voida antaa potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh pistemäärä 5–6). Potilaista, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole kliinistä tietoa ja sen vuoksi abakaviirin käyttöä ei suositella, ellei sitä katsota välttämättömäksi. Jos abakaviiria annetaan potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, heitä on seurattava tarkoin mukaan lukien abakaviiripitoisuuksien seuranta plasmasta, jos mahdollista (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät

Toistaiseksi ei ole farmakokineettistä tietoa yli 65-vuotiaista potilaista.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys abakaviirille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Ks. kohdat 4.4 ja 4.8.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktio (ks. myös kohta 4.8.):

Abakaviirin käyttöön liittyy yliherkkyysreaktioiden riski (ks. kohta 4.8), johon liittyy kuumetta ja/tai ihottumaa, sekä muita oireita, jotka viittaavat monia elimiä/elinjärjestelmiä koskeviin vaikutuksiin. Abakaviirin yhteydessä on todettu yliherkkyysreaktioita, joista jotkin ovat olleet hengenvaarallisia ja harvinaisissa tapauksissa johtaneet kuolemaan, ellei niitä ole hoidettu asianmukaisesti. Abakaviirin aiheuttamien yliherkkyysreaktioiden riski on korkea potilailla, joilla on todettu HLA-B*5701-alleeli. Kuitenkin abakaviirin aiheuttamia yliherkkyysreaktioita on raportoitu pienemmällä frekvenssillä myös potilailla, joilla ei ole tätä alleelia.

Siksi seuraavia ohjeita tulee aina noudattaa:

- HLA-B*5701 status on aina dokumentoitava ennen hoidon aloittamista.

- Abakaviirihoitoa ei saa koskaan aloittaa potilaille, joilla on todettu HLA-B*5701-alleeli eikä potilaille, joilla ei ole HLA-B*5701-alleelia ja joilla on ollut epäilty yliherkkyyssreaktio aiemman abakaviiria sisältäneen hoidon aikana (esim. abakaviiri/lamivudiini, abakaviiri/lamivudiini/tsidovudiini, abakaviiri/dolutegraviiri/lamivudiini).
- **Abakaviirihoito on lopetettava välittömästi**, vaikka potilaalla ei olisi HLA-B*5701-alleelia, jos epäillään yliherkkyyssreaktiota. Viivästyminen abakaviirihoiton lopettamisessa yliherkkyyden puhjettua saattaa johtaa hengenvaaralliseen reaktioon.
- Jos abakaviirihoito on lopetettu epäillyn yliherkkyyssreaktion vuoksi, **hoitoa abakaviirilla tai millään muulla lääkevalmisteella, joka sisältää abakaviiria** (esim. abakaviiri/lamivudiini, abakaviiri/lamivudiini/tsidovudiini, abakaviiri/dolutegraviiri/lamivudiini) **ei saa koskaan aloittaa uudelleen**.
- Jos hoito abakaviiria sisältävillä valmisteilla aloitetaan uudelleen epäillyn abakaviirin aiheuttaman yliherkkyyssreaktion jälkeen, oireet voivat palata nopeasti, muutamassa tunnissa. Yliherkkyyssreaktio on uusiutuessaan yleensä vaikeampi kuin ensimmäisellä kerralla ja siihen voi liittyä hengenvaarallinen verenpaineen lasku ja kuolema.
- Epäillyn yliherkkyyssreaktion saaneita potilaita kehoitetaan hävittämään käyttämättömän abakaviirioraaliliuos, jotta vältetään abakaviirin käytön uudelleenaloittaminen.

Abakaviiriyliherkkyyssreaktioiden kliininen kuvaus

Abakaviiriin liittyviä yliherkkyyssreaktioita on tutkittu laajasti kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Oireet ilmaantuivat yleensä ensimmäisten kuuden viikon aikana (puhkeamisen mediaaniaika 11 päivää) abakaviirihoiton aloittamisesta, **mutta tällaisia reaktioita saattaa ilmetä milloin tahansa hoidon aikana**.

Lähes kaikissa abakaviirin aiheuttamissa yliherkkyyssreaktioissa ilmenee kuumetta ja/tai ihottumaa. Kohdassa 4.8 (Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus) on kuvattu yksityiskohtaisesti muita abakaviiriin liittyvien yliherkkyyssreaktioiden yhteydessä todettuja oireita ja merkkejä, mukaan lukien hengitys- ja ruuansulatuskanavan oireita. On tärkeä huomata, että näiden oireiden perusteella **yliherkkyyssreaktio voidaan diagnosoida väärin hengitystiesairaudeksi (pneumonia, bronkiitti, faryngiitti) tai gastroenteriitiksi**.

Yliherkkyyssreaktioon liittyvät oireet pahenevat, jos hoitoa jatketaan, ja ne voivat olla henkeä uhkaavia. Oireet menevät yleensä ohi, kun abakaviirihoito lopetetaan.

Harvoin potilaat, jotka ovat lopettaneet abakaviirihoiton muusta syystä kuin yliherkkyyssreaktion oireiden takia, ovat myös saaneet henkeä uhkaavan reaktion muutamassa tunnissa abakaviirihoiton uudelleenaloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.8 Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). Abakaviirihoiton uudelleenaloittaminen tällaisille potilaille on tehtävä paikassa, jossa on helposti saatavilla lääketieteellistä apua.

Mitokondrioiden toimintahäiriöt *in utero* -altistuksen jälkeen

Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvinmin käytettäessä stavudiinia, didanosiniä ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä; nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoito- ohjelmia. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat olleet usein ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös on raportoitu harvoin. Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko tällaiset neurologiset häiriöt pysyviä vai ohimeneviä. Nämä havainnot on huomioitava kaikkien sellaisten nukleos(t)idianalogeille *in utero* altistuneiden lasten kohdalla, joilla ilmenee vaikeita kliinisiä (erityisesti neurologisia) löydöksiä, joiden syy on tuntematon. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin käyttää antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville

naisille äidistä lapseen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriötä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Pankreatiitti

Pankreatiittia on raportoitu, mutta syy-yhteys abakaviirihoitoon on epävarma.

Kolmen NRTI:n yhdistelmä

Potilailla, joiden virusmäärä on suuri (> 100 000 kopiota/ml), kolmoisyhdistelmän abakaviiri, lamivudiini ja tsidovudiini käyttöä on harkittava erityisen tarkoin (ks. kohta 5.1).

On raportoitu, että hoito on usein epäonnistunut virologisesti ja resistenssiä on kehittynyt alkuvaiheessa, kun abakaviiria on annosteltu yhdessä tenofoviiridisoproksiilifumaraatin ja lamivudiinin kanssa kerran vuorokaudessa.

Maksasairaus

Abakaviirin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on merkittäviä taustalla olevia maksasairauksia. Abakaviirin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2 ja 5.2).

Potilailla, joilla on hoitoa aloitettaessa maksan toimintahäiriö, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, on enemmän häiriötä maksan toiminnassa antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aikana ja heitä tulisi seurata normaalin hoitokäytännön mukaisesti. Jos tällaisilla potilailla on merkkejä maksataudin pahenemisesta, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava.

Potilaat, joilla on samanaikainen krooninen hepatiitti B- tai C -virusinfektio

Potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B- tai C -infektio ja jotka saavat antiretroviraalisia yhdistelmähoitoja, on lisääntynyt riski saada vaikeita ja hengenvaarallisia maksahaittavaikutuksia. Jos potilas saa samanaikaisesti antiviraalista hoitoa hepatiitti B- tai C -infektion hoitoon, ks. myös näiden tuotteiden valmisteyhteenvetoja.

Munuaisten toimintahäiriö

Abakaviiria ei pidä antaa potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaistauti (ks. kohta 5.2).

Immuunireaktivaatio -oireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri- infektio ja *Pneumocystis jirovecin* aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu immuunireaktivaatioon liittyvinä; raportoiduissa puhkeamisajoissa on kuitenkin suurempaa vaihtelua, ja nämä tapahtumat voivat ilmetä monta kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen.

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikka taudin etiologian ajatellaan olevan monitekijäinen (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Opportunistiset infektiot

Abakaviiria tai muita antiretroviruslääkkeitä saaville potilaille saattaa edelleen kehittyä opportunistisia infektoita ja muita HIV-infektion komplikaatioita. Sen vuoksi heidän tulisi pysyä sellaisen lääkärin tarkassa seurannassa, jolla on kokemusta näiden HIV:hen liittyvien infektioiden hoidossa.

HIV:n tartuttaminen

Tehokkaan antiretroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Sydäninfarkti

Seurantatutkimukset ovat osoittaneet yhteyden sydäninfarktin ja abakaviirin käytön välillä. Tutkitut olivat pääosin potilaita, jotka olivat saaneet antiretroviraalista hoitoa aikaisemmin. Kliinisistä tutkimuksista saaduissa tiedoissa oli joitakin sydäninfarktitaapauksia eikä tietojen perusteella voida sulkea pois sydäninfarktirikkin pientä kasvua. Kaiken kaikkiaan seurantaryhmistä ja satunnaistetuista tutkimuksista saatu tieto on jonkin verran ristiriitaista, joten syy-yhteyttä abakaviirihoiton ja sydäninfarktirikkin välillä ei voida vahvistaa eikä osoittaa vääräksi. Mahdolliselle riskin lisääntymiselle ei toistaiseksi tunneta biologista mekanismia. Kun abakaviiria määrätään potilaalle, on tehtävä kaikki mahdollinen kaikkien vaikutettavissa olevien vaaratekijöiden (esim. tupakointi, korkea verenpaine ja hyperlipidemia) minimoimiseksi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -kokeiden tulosten ja abakaviirin tärkeimpien metaboliareittien perusteella P450-välitteiset interaktiot muiden lääkevalmisteiden kanssa eivät ole kovin todennäköisiä. P450:llä ei ole suurta merkitystä abakaviirin metabolialle eikä abakaviiri estä CYP3A4-välitteistä metaboliaa. On myös osoitettu *in vitro*, että abakaviiri ei estä CYP3A4-, CYP2C9- tai CYP2D6-entsyymejä kliinisessä käytössä olevilla pitoisuuksilla. Kliinisissä lääketutkimuksissa ei ole havaittu maksametabolian vilkastumista. Näin ollen interaktiot antiretroviraalisten proteaasi-inhibiittorien ja muiden tärkeimpien P450-entsyymien metaboloimien lääkkeiden kanssa eivät ole todennäköisiä. Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että abakaviirin, tsidovudiinin ja lamivudiinin välillä ei ole kliinisesti merkittäviä interaktioita.

Voimakkaat entsyymi-induktorit, kuten rifampisiini, fenobarbitaali ja fenytoiini voivat UDP-glukuronyylitransferaasiin vaikuttamalla jonkin verran pienentää abakaviiripitoisuuksia plasmassa.

Etanoli: Etanolin käyttäminen samanaikaisesti abakaviirin kanssa muuttaa abakaviirin metaboliaa siten, että AUC kasvaa noin 41 %. Näillä havainnoilla ei katsota olevan kliinistä merkitystä. Abakaviiri ei vaikuta etanolin metaboliaan.

Metadoni: Farmakokineettisessä tutkimuksessa 600 mg abakaviirin antaminen kahdesti vuorokaudessa yhdessä metadonin kanssa sai aikaan abakaviirin C_{max} -arvon alenemisen 35 %:lla ja pidensi sen saavuttamiseen kuluva aikaa yhdellä tunnilla, mutta AUC säilyi muuttumattomana. Näitä vaikutuksia abakaviirin farmakokineetiikkaan ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Tässä tutkimuksessa abakaviiri lisäsi metadonin systeemistä puhdistumaa 22 %:lla. Täten lääkkeitä metaboloivien entsyymien induktiota ei voida sulkea pois. Potilaita, jotka saavat metadonia ja abakaviiria samanaikaisesti on seurattava mahdollisten aliannostukseen viittaavien vieroitusoireiden havaitsemiseksi koska joissakin tapauksissa metadoniannos voidaan joutua titraamaan uudestaan.

Retinoidit: Retinoidiyhdisteet eliminoituvat alkoholidehydrogenaasin välityksellä. Interaktio abakaviirin

kanssa on mahdollinen, mutta tätä ei ole tutkittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kun raskaana olevan naisen HIV-infektiota päätetään hoitaa antiretroviruslääkkeillä ja näin vähentää vertikaalisen tartunnan riskiä vastasyntyneelle, on otettava huomioon sekä eläinkokeista kertynyt tutkimustieto että kliininen kokemus raskaana olevien naisten hoidosta.

Eläinkokeissa toksisia vaikutuksia on nähty rotan alkioilla ja sikiöillä, mutta ei kaneilla (ks. kohta 5.3). Abakaviiri on todettu karsinogeeniseksi eläinmalleissa (ks. kohta 5.3). Näiden tietojen kliinistä merkitystä ihmiselle ei tunneta. On osoitettu, että abakaviiri ja/tai sen metaboliitit läpäisevät ihmisen istukan.

Yli 800:n ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen altistustapauksen ja yli 1000:n toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella tapahtuneen altistustapauksen aineistosta raskaana olevilla naisilla ei löytynyt merkkejä abakaviirin aiheuttamista epämuodostumista tai vaikutuksista sikiöön/vastasyntyneeseen. Tämän aineiston perusteella epämuodostumien riski on ihmisillä epätodennäköinen.

Mitokondrioiden toimintahäiriö

In vitro ja *in vivo* on osoitettu nukleosidi- ja nukleotidianalogien vaurioittavan mitokondrioita vaihtelevissa määrin. Mitokondrioiden toimintahäiriöitä on raportoitu HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille kohdussa tai syntymän jälkeen (ks. kohta 4.4).

Imetys

Abakaviiri ja sen metaboliitit erittyvät imettävien rottien maitoon. Abakaviiri erittyy myös ihmisen rintamaitoon. Abakaviirin turvallisuudesta alle kolmen kuukauden ikäisille lapsille ei ole tietoa. Suositellaan, että välttääkseen HIV:n siirtymisen lapseen, HIV-infektoituneet naiset eivät imetä lapsiaan missään olosuhteissa.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa todettiin, ettei abakaviirilla ole vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutusta autonajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu.

4.8 Haittavaikutukset

Monien raportoitujen haittavaikutusten osalta on epäselvää, liittyvätkö ne abakaviirihoitoon, moniin muihin HIV-infektion hoitoon käytettyihin lääkkeisiin vai johtuvatko ne potilaan sairaudesta. Monet jäljempänä luetelluista haittavaikutuksista ovat yleisiä (pahoinvointi, oksentelu, ripuli, kuume, letargia, ihottuma) potilailla, jotka ovat yliherkkiä abakaviirille. Potilaat, joilla on näitä oireita, on sen vuoksi tutkittava huolellisesti tämän yliherkkyyden varalta (ks. kohta 4.4). Hyvin harvoin on raportoitu monimuotoista punavihoittumaa (erythema multiforme), Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, joissa ei voitu sulkea pois abakaviiriyliherkkyyden mahdollisuutta. Tällaisissa tapauksissa abakaviiria sisältävä lääkehoito on lopetettava pysyvästi.

Monet haittavaikutukset eivät ole rajoittaneet hoitoa. Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: anoreksia

Hyvin harvinainen: maitohappoasidoosi

Hermosto

Yleinen: päänsärky

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: pahoinvointi, oksentelu, ripuli

Harvinainen: haimatulehdus

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleinen: ihottuma (ilman systeemisiä oireita)

Hyvin harvinainen: erythema multiforme, Stevens–Johnsonin syndrooma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: kuume, letargia, väsymys

Valikoitujen hättävien vaikutusten kuvaus

Abakaviiriyliherkkyysoireet

Tämän yliherkkyysoireiden merkit ja oireet on lueteltu seuraavassa. Näitä on havaittu joko kliinisissä tutkimuksissa tai seurannassa myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Oireet, joita on raportoitu **vähintään 10 %:lla** yliherkkyysoireiden saaneista potilaista, on lihavoitu.

Lähes kaikilla potilailla, joille on kehittymässä yliherkkyysoireet, on kuumetta ja/tai ihottumaa (yleensä makulopapulaarista ihottumaa tai nokkosihottumaa) osana oireyhtymää, mutta on ilmennyt myös reaktioita, joihin ei ole liittynyt ihottumaa eikä kuumetta. Muita keskeisiä oireita ovat ruoansulatuskanavan oireet, hengitys- tai yleisoireet, kuten letargia ja yleinen huonovointisuus.

Iho	Ihottuma (yleensä makulopapulaarista ihottumaa tai nokkosihottumaa)
<i>Ruoansulatuskanava</i>	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu , suun haavaumat
<i>Hengitystiet</i>	Hengenahdistus, yskä , kurkkukipu, aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS), hengityksen vajaatoiminta
<i>Sekalaiset</i>	Kuume, letargia, yleinen huonovointisuus , turvotus, lymfadenopatia, hypotensio, konjunktiviitti, anafylaksia
<i>Neurologiset/psykiatriset</i>	Päänsärky , parestesia
<i>Hematologiset</i>	Lymfopenia

<i>Maksa/haima</i>	Kohonneet maksa-arvot , hepatiitti, maksan vajaatoiminta
<i>Luusto ja lihakset</i>	Lihassärky , harvinaisena myölyysi, nivelsärky, kohonneet kreatiinikinaasiarvot
<i>Urologia</i>	Kohonneet kreatiniiniarvot, munuaisten vajaatoiminta

Tähän yliherkkyyssreaktioon liittyvät oireet pahenevat, jos hoitoa jatketaan, ja ne voivat olla hengenvaarallisia ja harvinaisissa tapauksissa ne ovat johtaneet kuolemaan.

Jos abakaviirihoito aloitetaan uudelleen abakaviirin aiheuttaman yliherkkyyssreaktion jälkeen, oireet palaavat nopeasti, muutamassa tunnissa. Yliherkkyyssreaktio on uusiutuessaan yleensä vaikeampi kuin ensimmäisellä kerralla, ja siihen voi liittyä hengenvaarallinen verenpaineen lasku ja kuolema.

Samankaltaisia reaktioita on myös ilmennyt harvoissa tapauksissa potilailla, jotka ovat aloittaneet abakaviirihoiton uudelleen ja joilla on ollut vain yksi keskeisistä yliherkkyysoireista (ks. edellä) ennen abakaviirihoiton lopettamista, ja hyvin harvinaisissa tapauksissa niitä on havaittu myös potilailla, jotka ovat aloittaneet hoidon uudelleen ja joilla ei ole aiemmin ollut yliherkkyyssreaktion oireita (ts. potilaiden on aiemmin katsottu sietävän abakaviiriä).

Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu immuunireaktivaatioon liittyvinä; raportoiduissa puhkeamisajoissa on kuitenkin suurempaa vaihtelua, ja nämä tapahtumat voivat ilmetä monta kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Poikkeavuudet laboratoriotutkimuksissa

Kontrolloiduissa kliinisissä lääketutkimuksissa abakaviirihoitoon liittyvät poikkeamat laboratorioarvoissa olivat harvinaisia. Ilmaantuvuudessa ei ollut eroa abakaviiriä saaneiden potilaiden ja verrokkiryhmän välillä.

Pediatriset potilaat

1 206 HIV-infektiota sairastavaa iältään 3 kuukautta – 17 vuotta olevaa pediatriasta potilasta osallistui ARROW- tutkimukseen (COL105677). Näistä potilaista 669 sai abakaviiriä ja lamivudiinia joko kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 5.1). Tutkittavilla lapsilla ei havaittu aikuisista poikkeavia turvallisuuteen liittyviä ongelmia kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa annostelulla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa potilaille on annettu 1 200 mg yksittäisannoksia ja 1 800 mg vuorokausiannoksia

abakaviiria. Muita kuin tavallisiin annoksiin liittyviä haittavaikutuksia ei raportoitu. Tätä korkeampien annosten vaikutusta ei tunneta. Jos potilas saa yliannoksen abakaviiria, häntä on tarkkailtava mahdollisten toksisten vaikutusten varalta (ks. kohta 4.8) ja normaalia oireenmukaista hoitoa on annettava tarvittaessa. Ei tiedetä, poistuuko abakaviiri elimistöstä peritoneaali- tai hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: nukleosidinen käänteiskopioijaentsyymistäjä, ATC-koodi: J05A F06

Vaikutusmekanismi

Abakaviiri on nukleosidianalogi, käänteiskopioijaentsyymin inhibiittori. Se on potenti selektiivinen HIV-1- ja HIV-2-inhibiittori. Abakaviiri metaboloituu solunsisäisesti aktiiviksi muodokseen, karboviiri 5'-trifosfaatiksi (TP). *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että mekanismi, jolla se vaikuttaa HI-virukseen on HIV:n käänteiskopioijaentsyymin estäminen. Tästä seuraa viruksen nukleosidiketjun päättymisen, jolloin viruksen monistuminen pysähtyy. Abakaviirin antiviraalinen teho soluviljelmissä ei estynyt, kun sitä käytettiin yhdessä nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymin estäjien (NRTI) didanosiin, emtricitabiinin, lamivudiinin, stavudiinin, tenofoviirin tai tsidovudiinin, ei-nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymin estäjän (NNRTI) nevirapiinin, tai proteaasin estäjän (PI) amprenaviirin, kanssa.

Resistenssi

In vitro -resistenssi

Abakaviirille resistenttejä HIV-1-isolaatteja on kehittynyt *in vitro*. Näissä on tapahtunut tiettyjä genotyypin muutoksia käänteiskopioijakodoniaalueella (kodonit M184V, K65R, L74V ja Y115F). Resistenssin kehittyminen abakaviirille *in vitro* on suhteellisen hidasta. Tarvitaan useita mutaatioita ennen kuin EC₅₀ nousee niin paljon verrattuna villiin viruskantaan, että sillä on kliinistä merkitystä.

In vivo -resistenssi (potilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä)

Keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa sellaisilta abakaviiria saaneilta potilailta, joilla hoito epäonnistui virologisesti, eristetyissä viruskannoissa joko ei ollut lainkaan NRTI-lääkitykseen liittyviä muutoksia alkutilanteeseen verrattuna (45 %) tai oli vain mutaatioiden M184V tai M184I valikoitumista (45 %). M184V:n tai M184M:n valikoituminen oli kaiken kaikkiaan yleistä (54 %), muiden mutaatioiden valikoituminen oli harvinaisempaa: L74V (5 %), K65R (1 %) ja Y115F (1 %). Tsidovudiinin lisäämisen lääkeyhdistelmään on osoitettu vähentävän L74V:n ja K65R:n valikoitumisen frekvenssiä abakaviirihoidon aikana (tsidovudiinin kanssa: 0/40, ilman tsidovudiinia: 15/192, 8 %).

Hoito	abakaviiri + lamivudiini/tsidovudiini ¹	abakaviiri + lamivudiini + NNRTI	abakaviiri + lamivudiini + PI (tai PI/ritonaviiri)	Yhteensä
Potilasmäärä	282	1094	909	2285
Hoito epäonnistui virologisesti (lkm)	43	90	158	291
Hoidonaikaisten genotyyppien lkm	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. Lamivudiini/tsidovudiini on lamivudiinia ja tsidovudiinia sisältävä yhdistelmätabletti.
2. Sisältää kolme ei-virologista hoidon epäonnistumista ja neljä vahvistamatonta virologista hoidon epäonnistumista.
3. Niiden potilaiden määrä, joiden tymidiinianalogimutaatioiden (TAM) määrä on ≥ 1 .

Tymidiinianalogimutaatioita voi kehittyä, kun tymidiiniana logeja käytetään yhdessä abakaviirin kanssa. Yhdessä kuuden tutkimuksen meta-analyysissä TAM:ejä ei kehittynyt hoitoyhdistelmissä, jotka sisälsivät abakaviiria, mutta eivät tsidovudiinia (0/127), mutta niitä kehittyi yhdistelmissä, joissa oli abakaviiria ja tymidiinianalogi tsidovudiinia (22/86, 26 %).

In vivo resistenssi (potilaat, jotka ovat aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä)

Kliinisissä näytteissä potilailta, joilla oli hallitsematon virusreplikaatio ja jotka ovat aikaisemmin saaneet muita NRTI-lääkkeitä ja ovat niille resistenttejä, on havaittu kliinisesti merkitsevää abakaviiriherkkyyden heikentymistä. Viiden sellaisen kliinisen tutkimuksen meta-analyysi, joissa abakaviiri lisättiin tehostamaan hoitoa, 166 potilaasta 123:lla (74 %) oli M184V/I:tä, 50:llä (30 %) T215Y/F:ää, 45:llä (27 %) M41L:ää, 30:lla (18 %) oli K70R:ää ja 25:llä (15 %) D67N:ää. K65R:ää ei esiintynyt ja L74V ja Y115F olivat harvinaisia (≤ 3 %). Genotyypin ennustavuutta koskeva regressiomalli (suhteutettuna alkutilanteen plasman HIV-1-RNA:n [vRNA:n], CD4+-solujen määrän, aikaisempien antiretroviraalisten lääkkeiden lukumäärän ja lääkityksen keston mukaan), osoitti, että kun potilaalla on kolme tai useampia NRTI-resistenssiin liittyviä mutaatioita, tähän liittyi heikentynyt vaste viikon 4 kohdalla ($p = 0,015$) tai keskimäärin viikon 24 kohdalla neljä tai useampia mutaatioita ($p \leq 0,012$).

Lisäksi aminohappoyhdistelmän lisäys positioon 69 tai Q151M-mutaatio, jota havaitaan yleensä yhdessä A62V:n, V751:n, F77L:n ja F116Y:n kanssa, saa aikaan voimakkaan abakaviiri-resistenssin.

Alkutilanteen käänteis kopiaojae ntsyymi-mutaatio	Viikko 4 (n = 166)		
	n	Mediaani vRNA muutos (log ₁₀ kopiota/ml)	Osuus potilaista, joilla vRNA:ta < 400 kopiota/ml
Ei yhtään	15	-0,96	40 %
Vain M184V	75	-0,74	64 %
Mikä tahansa yksi NRTI-mutaatio	82	-0,72	65 %
Mitkä tahansa kaksi NRTI-mutaatiota	22	-0,82	32 %
Mitkä tahansa kolme NRTI-mutaatiota	19	-0,30	5 %
Neljä NRTI-mutaatiota tai enemmän	28	-0,07	11 %

Fenotyypinen resistenssi ja ristiresistenssi

Fenotyypinen resistenssi abakaviirille edellyttää M184V-mutaatiota ja vähintään yhtä muuta abakaviirin aiheuttamaa mutaatiota tai M184V:tä ja useita TAM:ejä. Fenotyypinen ristiresistenssi muille NRTI:ille, joka liittyy vain joko M184V- tai M184I- mutaatioon on rajallista. Tsidovudiini, didanosini, stavudiini ja tenofoviiri säilyttävät antiretroviraalisen tehonsa tällaisia HIV-1 -variantteja kohtaan. M184V yhdessä K65R:n kanssa saa aikaan ristiresistenssiä abakaviirin, tenofoviirin, didanosinin ja lamivudiinin välillä. M184V yhdessä L74V:n kanssa saa aikaan ristiresistenssiä abakaviirin, didanosinin ja lamivudiinin välille. M184V yhdessä Y115F:n kanssa saa aikaan ristiresistenssiä abakaviirin ja lamivudiinin välille. Abakaviirin oikeaa käyttöä voidaan ohjeistaa käyttämällä nykyisin suositeltuja resistenssialgoritmeja.

Ristiresistenssi abakaviirin ja muiden luokkien antiretroviruslääkkeiden (esim. proteaasi-inhibiittorien tai ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien) välillä on epätodennäköistä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Abakaviirihoidon hyödyt on osoitettu pääasiassa tutkimuksissa, joissa aikuispotilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä ovat saaneet 300 mg abakaviiria kahdesti vuorokaudessa yhdistelmänä tsidovudiinin ja lamivudiinin kanssa.

Kahdesti vuorokaudessa (300 mg) annostelu:

- *Aikuispotilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä*

Aikuispotilasta, jotka saivat abakaviiria yhdistelmänä lamivudiinin ja tsidovudiinin kanssa, noin 70 %:lla virusten määrä laski alle mitattavan tason (< 400 kopiota/ml) (48 viikon kohdalla tehty ”intention to treat” -analyysi) ja CD4-solujen määrä nousi vastaavasti.

Yhdessä satunnaistetussa, plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa aikuisilla verrattiin abakaviirin, lamivudiinin ja tsidovudiinin yhdistelmää yhdistelmään indinaviiri, lamivudiini ja tsidovudiini. Johtuen korkeasta keskeyttäneiden osuudesta (42 % potilaista keskeytti ennen 48. viikkoa), hoitoyhdistelmien vastaavuudesta viikon 48 kohdalla ei voida tehdä varmoja johtopäätöksiä. Vaikka abakaviiria ja indinaviiria sisältävien yhdistelmien virologinen teho oli samanlainen, mitattuna niiden potilaiden osuutena, joiden viruskuorma oli alle mittauskynnyksen (≤ 400 kopiota/ml, ”intention to treat” -analyysi, ITT, 47 % abakaviiri- vs. 49 % indinaviiriryhmä; ”as treated” -analyysi (AT), 86 % abakaviiri- vs. 94 % indinaviiriyhdistelmä), tulokset puolsivat indinaviiriyhdistelmää, erityisesti siinä potilasryhmässä, jossa oli aloitusvaiheessa korkea viruskuorma (> 100 000 kopiota/ml): ITT abakaviiri 46 % vs. indinaviiri 55 %; AT abakaviiri 84 % vs. indinaviiri 93 %.

Kontrolloidussa kaksoissokko-monikeskustutkimuksessa (CNA30024) 654 HIV-infektoitunutta potilasta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä satunnaistettiin saamaan joko 300 mg abakaviiria kahdesti vuorokaudessa tai 300 mg tsidovudiinia kahdesti vuorokaudessa, kummatkin yhdistelmässä, jossa oli muina lääkteinä 150 mg lamivudiinia kahdesti vuorokaudessa ja 600 mg efavirensiä kerran vuorokaudessa. Kaksoissokkoutettu hoito kesti vähintään 48 viikkoa. Intent-to-treat (ITT) -ryhmässä 70 % abakaviiriryhmän potilaista ja 69 % tsidovudiiniryhmän potilaista saavutti virologisen vasteen ≤ 50 HIV-1-RNA-kopiota/ml plasmassa viikkoon 48 mennessä (ryhmien välinen ero: 0,8, 95 % luottamusväli -6,3, 7,9). Toteutuneen hoidon analyysissä hoitoryhmien välinen ero oli selvempi: 88 % potilaista abakaviiriryhmässä ja 95 % potilaista tsidovudiiniryhmässä (ryhmien välinen ero: -6,8, 95 % luottamusväli -11,8, 1,7). Molempien analyysien perusteella voidaan kuitenkin päätellä, että hoitoryhmien hoitovasteissa ei ollut eroa (non-inferiority).

ACTG5095 oli satunnaistettu (1:1:1) plasebokontrolloitu kaksoissokkotutkimus, johon osallistui 1 147 HIV-1-infektoitunutta aikuista, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviraalilääkitystä. Tutkimuksessa verrattiin kolmea lääkeyhdistelmää: tsidovudiini (ZDV), lamivudiini (3TC), abakaviiri (ABC), efavirensi (EFV) vs. ZDV/3TC/EFV vs. ZDV/3TC/ABC. 32 viikon (mediaani) seurannan jälkeen kolmoishoito, johon sisältyi kolme nukleosidia ZDV/3TC/ABC osoittautui virologisesti huonommaksi kuin tutkimuksen kaksi muuta lääkeyhdistelmää riippumatta alkutilanteen viruskuormasta (< tai > 100 000 kopiota/ml). 26 %:lla ZDV/3TC/ABC-ryhmän potilaista, 16 %:lla ZDV/3TC/EFV-ryhmän potilaista ja 13 %:lla neljän lääkkeen ryhmästä hoidon katsottiin epäonnistuneen virologisesti (HIV RNA > 200 kopiota/ml). Viikon 48 kohdalla niiden potilaiden osuus, joilla HIV RNA:ta oli < 50 kopiota/ml oli 63 % ZDV/3TC/ABC-ryhmässä, 80 % ZDV/3TC/EFV-ryhmässä ja 86 % ZDV/3TC/ABC/EFV-ryhmässä. Tutkimuksen turvallisuutta valvova työryhmä keskeytti tutkimuksen ZDV/3TC/ABC-haaran osalta tässä vaiheessa, koska tässä ryhmässä hoito epäonnistui virologisesti suuremmalla osuudella potilaista kuin muissa ryhmissä. Muita tutkimusryhmiä jatkettiin sokkoutettuna. 144 viikon (mediaani) seurannan jälkeen 25 %:lla ZDV/3TC/ABC/EFV-ryhmän potilaista ja 26 %:lla ZDV/3TC/EFV-ryhmän potilailla hoidon katsottiin epäonnistuneen virologisesti. Näiden kahden ryhmän välillä ei ollut merkittävää eroa ajassa, jonka kuluttua todettiin ensimmäinen virologinen epäonnistuminen ($p = 0,73$, log-rank-testi). Tässä tutkimuksessa ABC:n lisääminen ZDV/3TC/EFV-yhdistelmään ei lisännyt hoidon tehoa merkitsevästi.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Hoidon virologinen	32 viikkoa	26 %	16 %	13 %

epäonnistuminen (HIV RNA > 200 kopiota/ml)	144 viikkoa	-	26 %	25 %
Hoidon virologinen onnistuminen viikon 48 kohdalla HIV RNA < 50 kopiota/ml		63 %	80 %	86 %

- *Aikuispotilaat, jotka ovat aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä*

Aikuispotilailla, jotka olivat aikaisemmin saaneet jonkin verran antiretroviruslääkitystä, abakaviirin lisääminen yhdistelmään sai aikaan vaatimattoman hyödyn viruskuorman alenemisessa (mediaani muutos 0,44 log₁₀ kopiota/ml 16 viikon hoidon jälkeen).

Potilailla, jotka ovat saaneet paljon nukleosidianaalogikäänteiskopioijaentsyymimestäjiä, abakaviirin teho on hyvin heikko. Abakaviirin lisäämisestä yhdistelmähoitoon saatava hyöty riippuu aikaisemman hoidon laadusta ja kestosta, koska näiden seurauksena potilaalle on voinut kehittyä HIV-1-variantteja, jotka ovat ristiresistentejä abakaviirille.

Kerran vuorokaudessa (600 mg) annostelu:

- *Aikuispotilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä*

Abakaviirin annostelua kerran vuorokaudessa tukee 48 viikon kontrolloitu kaksoissokkomonikeskustutkimus (CNA30021), johon osallistui 770 HIV-infektioitunutta aikuista, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä. Potilaat olivat pääosin oireettomia HIV-infektioituneita – Centre for Disease Control and Prevention (CDC) luokka A. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 600 mg abakaviiria kerran vuorokaudessa tai 300 mg abakaviiria kahdesti vuorokaudessa yhdistelmänä kerran vuorokaudessa annostellun efavirentsin ja lamivudiinin kanssa. Molemmilla hoitomalleilla saavutettiin samanlaiset kliiniset tulokset (hoitojen ero -1,7; 95 % luottamusvälillä -8,4, 4,9). Tuloksista voidaan päätellä, että 95 % luottamusvälillä todellinen ero ei ole suurempi kuin 8,4 % kahdesti vuorokaudessa annostelun eduksi. Mahdollinen ero on riittävän pieni, jotta voidaan päätellä, että abakaviiri kerran vuorokaudessa annosteltuna ei ole teholtaan huonompi (non-inferiority) kuin abakaviiri kahdesti vuorokaudessa annosteltuna.

Sekä kerran vuorokaudessa annostelun että kahdesti vuorokaudessa annostelun ryhmissä oli pieni, samansuuruinen määrä potilaita, joilla hoito epäonnistui virologisesti (> 50 kopiota/ml) (10 % ja 8 %). Pienen otosryhmän genotyypinäytteiden analyysissä NRTI-lääkitykseen liittyviä mutaatioita näytti olevan hieman enemmän abakaviirin kerran vuorokaudessa annostelun ryhmässä kuin kahdesti vuorokaudessa annostelun ryhmässä. Lopullisia johtopäätöksiä ei voida tehdä, koska tutkimuksesta saatua tietoa on vain vähän. Pitkäaikaistiedot abakaviirin käytöstä kerran vuorokaudessa annosteltuna (yli 48 viikon ajalta) ovat toistaiseksi rajallisia

- *Aikuispotilaat, jotka ovat aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä*

Tutkimuksessa CAL30001 182 aikaisemmin antiretroviraalista lääkitystä saanutta potilasta, joilla hoito oli epäonnistunut virologisesti, satunnaistettiin saamaan joko abakaviiri/lamivudiini-yhdistelmätabletti kerran vuorokaudessa tai 300 mg abakaviiria kahdesti vuorokaudessa ja 300 mg lamivudiinia kerran vuorokaudessa, molemmat yhdessä tenofoviirin ja proteaasi-inhibiittorin tai ei-nukleosidisen käänteiskopioijaentsyymimestäjän kanssa 48 viikon ajan. Tulokset osoittavat, että yhdistelmätablettiryhmä ei ollut huonompi kuin ryhmä, joka sai abakaviiria kahdesti vuorokaudessa: HIV-1-RNA:n määrät pienenevät yhtä paljon mitattuna keskimääräisellä AUC:llä, josta on vähennetty alkutilanteen arvo (AAUCMB, -1,65 log₁₀ kopiota/ml ja 1,83 log₁₀ kopiota/ml, 95 % luottamusväli -0,13, 0,38). Myös niiden potilaiden osuus, joilla oli HIV-1-RNA:ta < 50 kopiota/ml (50 % vs. 47 %) ja < 400 kopiota/ml (54 % vs. 57 %) oli samanlainen molemmissa ryhmissä (ITT-populaatio). Koska tässä tutkimuksessa olevat potilaat olivat saaneet vain jonkin verran aikaisempaa antiretroviruslääkitystä ja eri hoitoryhmien välillä oli eroja potilaiden alkutilanteen viruskuormassa, tutkimustuloksia on tulkittava varoen.

Tutkimuksessa ESS30008 260 potilasta, joilla virustuotanto pysyi hallinnassa ensilinjan hoitoyhdistelmällä, jossa oli 300 mg abakaviiria ja 150 mg lamivudiinia, molemmat kahdesti vuorokaudessa annosteltuna yhdessä proteaasi-inhibiittorin tai NNRTI:n kanssa, satunnaistettiin jatkamaan tällä annostelulla tai vaihtamaan abakaviiri/lamivudiini-yhdistelmätablettiin ja proteaasi-inhibiittoriin tai NNRTI:in 48 viikon ajaksi. Tulokset osoittavat, että yhdistelmätablettiryhmällä oli samanlainen virologinen vaste (non-inferior) kuin abakaviiri- ja lamivudiiniryhmällä, niiden potilaiden osuuden mukaan, joilla HIV-1-RNA oli < 50 kopiota/ml (90 % ja 85 %; 95 % luottamusväli -2,7, 13,5).

Täydentävää tietoa:

Abakaviirin turvallisuutta ja tehoa monien eri lääkeyhdistelmien osana ei ole vielä selvitetty täysin (erityisesti yhdistelmänä ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien kanssa).

Abakaviiri penetroituu selkäydinnesteeseen (ks. kohta 5.2), ja sen on osoitettu vähentävän HIV-1-RNA:n määrää selkäydinnesteessä. Sillä ei kuitenkaan ollut vaikutusta neuropsykologiseen käyttäytymiseen, kun sitä annettiin potilaille, joilla on AIDS-dementiaoireyhtymä.

Pediatriset potilaat:

Satunnaistettu hoito-ohjelmien vertailu sisältäen kerran vuorokaudessa vs. kahdesti vuorokaudessa annostellun abakaviirin ja lamivudiinin tehtiin pediatria HIV-potilaita tutkineen satunnaistetun, kontrolloidun monikeskustutkimuksen yhteydessä. 1 206 kolmen kuukauden – 17 vuoden ikäistä pediatria potilasta osallistui ARROW- tutkimukseen (COL105677). Heitä lääkittiin Maailman Terveysjärjestön (World Health Organization WHO) hoito-ohjeen painoryhmittäin annettujen annossuosituksen mukaisesti (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Saatuaan abakaviiria ja lamivudiinia kahdesti vuorokaudessa 36 viikon ajan, 669 soveltuvaa tutkittavaa satunnaistettiin joko jatkamaan kahdesti vuorokaudessa hoito-ohjelmaa tai siirtymään abakaviirin ja lamivudiinin annosteluun kerran vuorokaudessa ainakin 96 viikon ajaksi. On huomioitava, että tästä tutkimuksesta ei ollut saatavilla kliinisiä tietoja alle yksivuotiaista lapsista. Tutkimuksen tulokset on esitetty yhteenvetona alla olevassa taulukossa:

Virologinen vaste, plasman HIV-1-RNA alle 80 kopiota/ml viikolla 48 ja viikolla 96, ARROW-tutkimuksen satunnaistaminen kerran vuorokaudessa vs. kahdesti vuorokaudessa abakaviiri + lamivudiini (havainnoiva analyysi)

	Kahdesti vuorokaudessa N (%)	Kerran vuorokaudessa N (%)
viikko 0 (≥ 36 viikon hoitajakson jälkeen)		
Plasman HIV-1 RNA < 80 kopiota/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Ero riskissä (kerran vrk:ssa – kahdesti vrk:ssa)	-4,8 % (95 % CI [-11,5 %; +1,9 %]), p = 0,16	
viikko 48		
Plasman HIV-1 RNA < 80 kopiota/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Ero riskissä (kerran vrk:ssa – kahdesti vrk:ssa)	-1,6 % (95 % CI [-8,4 %; +5,2 %]), p = 0,65	
viikko 96		
Plasman HIV-1 RNA < 80 kopiota/ml	234/326 (72)	230/331 (69)

Ero riskissä (kerran vrk:ssa – kahdesti vrk:ssa)	-2,3 % (95 % CI [-9,3 %; +4,7 %]), p = 0,52
--	---

Abakaviiri+lamivudiinia kerran vuorokaudessa saanut ryhmä ei ollut huonompi (non-inferior) verrattuna kahdesti vuorokaudessa lääkkeitä saaneeseen ryhmään ensisijaisen päätetapahtuman 80 kopiota/ml viikon 48 kohdalla eikä viikon 96 kohdalla (toissijainen päätetapahtuma) etukäteen määritellyn marginaalin – 12 % mukaan eikä myöskään minkään muun tutkitun kynnyksen mukaan (< 200 kopiota/ml, < 400 kopiota/ml, < 1 000 kopiota/ml), jotka kaikki olivat reilusti tämän marginaalin rajoissa. Alaryhmien heterogeenisyysanalyysit kerran vuorokaudessa vs. kahdesti vuorokaudessa annosteltujen ryhmien välillä eivät viitanneet sukupuolen, iän tai viruskuorman vaikutukseen satunnaistuksessa. Analyysimenetelmästä riippumatta lopputulokset tukivat vertailukelpoisuutta (non-inferiority).

Toisessa tutkimuksessa, jossa vertailtiin avoimia NRTI-yhdistelmiä (ilman tai yhdessä sokkoutetun nelfinaviirin kanssa) lapsilla, suuremmalla osalla abkaviirin ja lamivudiinin yhdistelmällä hoidetuista (71 %) tai abakaviirin ja tsidovudiinin yhdistelmällä hoidetuista (60 %) HIV-1 RNA oli < 400 kopiota/ml viikolla 48 verrattuna lamivudiinin ja tsidovudiinin yhdistelmällä hoidettuihin (47 %) [p = 0,09, hoitoaikainen analyysi]. Samoin, suuremmalla osalla abakaviiria sisältäneitä yhdistelmiä saaneista lapsista oli HIV-1 RNA ≤ 50 kopiota/ml viikolla 48 (53 %, 42 % ja 28 % vastaavasti, p = 0,07).

Farmakokineettisessä tutkimuksessa (PENTA 15) neljä alle 12 kuukauden ikäistä tutkittavaa, joiden sairaus oli virologisesti hallinnassa, siirtyi kahdesti vuorokaudessa annostelusta abakaviiri+lamivudiini oraaliliuoksesta kerran vuorokaudessa annosteluun. Kolmella tutkittavalla virustaso oli mitaamattomissa ja yhden tutkittavan plasman HIV-RNA oli 900 kopiota/ml viikon 48 kohdalla. Tutkittavilla ei havaittu turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu abakaviiri imeytyy nopeasti ja hyvin. Oraalisen abakaviirin absoluuttinen hyötyosuus aikuisilla on noin 83 %. Oraalisen annon jälkeen keskimääräinen aika (t_{max}) huippupitoisuuksien saavuttamiseen seerumissa on noin 1,5 tuntia (tabletti) ja 1,0 tuntia (oraaliliuos).

Terapeuttisella annostuksella 300 mg kahdesti vuorokaudessa abakaviirin keskimääräinen (CV) vakaan tilan C_{max} on noin 3,00 µg/ml (30 %) ja C_{min} noin 0,01 µg/ml (99 %). Keskimääräinen (CV) AUC 12 tunnin annosvälin ajan oli 6,02 µg·h/ml (29 %), mikä vastaa päivittäistä AUC-arvoa noin 12,0 µg·h/ml. Oraaliliuoksen C_{max} on hieman korkeampi kuin tablettien. 600 mg:n abakaviiritablettiannoksen jälkeen mitattu keskimääräinen (CV) C_{max} oli noin 4,26 µg/ml (28 %) ja keskimääräinen (CV) AUC_{∞} oli 11,95 µg·h/ml (21 %).

Ruoka hidasti imeytymistä ja laski C_{max} -arvoa, mutta sillä ei ollut vaikutusta kokonaispitoisuuksiin plasmassa (AUC:hen perustuen). Näin ollen Abacavir Accord voidaan ottaa ruoan kera tai ilman.

Lääkkeen ottamisella murskattuna pieneen määrään puolikiinteää ruokaa tai nestettä ei oleteta olevan vaikutusta farmaseuttiseen laatuun. Siten sen ei myöskään odoteta muuttavan kliinistä tehoa. Tämä johtopäätös perustuu fysikaalis-kemialliseen ja farmakokineettiseen tietoon ja edellyttää, että potilas murskaa ja sekoittaa tabletin 100 %:sti ja nielee lääkkeen välittömästi.

Jakautuminen

Laskimonsisäisesti annetun abakaviirin jakaantumistilavuus oli noin 0,8 l/kg, mikä osoittaa, että abakaviiri kulkeutuu hyvin kudoksiin.

Tutkimukset HIV-infektioituneilla potilailla ovat osoittaneet, että abakaviiri kulkeutuu hyvin selkäydinnesteeseen. Selkäydinnesteen ja plasman AUC suhde on välillä 30–44 %. Huippupitoisuuden arvot ovat 9-kertaisia verrattuna abakaviirin IC_{50} :een, joka on 0,08 µg/ml tai 0,26 µM, kun abakaviiria

annetaan 600 mg kahdesti vuorokaudessa.

In vitro -tutkimukset abakaviirin sitoutumisesta plasman proteiineihin osoittavat, että hoitopitoisuuksilla se sitoutuu vain vähän tai kohtalaisesti (noin 49 %:sti) ihmisen plasman proteiineihin. Tämän vuoksi plasman proteiinien sitoutumispaikoista syrjäytymiseen liittyvät interaktiot muiden lääkkeiden kanssa ovat epätodennäköisiä.

Biotransformaatio

Abakaviiri metaboloituu ensi sijassa maksassa. Noin 2 % otetusta annoksesta erittyy munuaisten kautta muuttumattomana. Tärkeimmät metaboliareitit ihmisessä ovat alkoholidehydrogenaasi ja glukuronisoituminen 5-karboksyylihapoksi ja 5'-glukuronidiksi, joiden osuus on noin 66 % otetusta annoksesta. Metaboliitit erittyvät virtsaan.

Eliminaatio

Abakaviirin keskimääräinen puoliintumisaika on 1,5 tuntia. Toistuva annostelu 300 mg kahdesti vuorokaudessa ei aiheuta merkittävää abakaviirin kumuloitumista. Abakaviiri eliminoituu metaboloitumalla ensin maksassa ja metaboliitit erittyvät pääosin virtsaan. Noin 83 % otetusta abakaviiriannoksesta esiintyy virtsassa joko metaboliitteina tai muuttumattomana abakaviirina. Loppu eliminoituu ulosteeseen.

Solunsisäinen farmakokinetiikka

Tutkimuksessa, johon osallistui 20 HIV-potilasta, jotka saivat 300 mg abakaviiria kahdesti vuorokaudessa, joista vain yksi 300 mg annos otettiin ennen 24 tunnin näytteenottoaikaa, karboviiri- TP:n solunsisäinen vakaan tilan terminaalisen puoliintumisaajan geometrinen keskiarvo oli 20,6 tuntia, kun abakaviirin puoliintumisaajan plasmassa geometrinen keskiarvo oli tässä tutkimuksessa 2,6 tuntia. 27 HIV-infektoitunutta potilasta käsittävässä crossover-tutkimuksessa solunsisäiset karboviiri-TP- altistukset olivat korkeampia annosteltaessa abakaviiria 600 mg kerran vuorokaudessa ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max24,ss} + 99\%$ ja $C_{trough} + 18\%$) kuin annostuksella 300 mg kahdesti vuorokaudessa. Kaiken kaikkiaan nämä tiedot tukevat abakaviirin käyttöä annostuksella 600 mg kerran vuorokaudessa HIV-infektion hoitoon. Lisäksi kerran vuorokaudessa annostellun abakaviirin teho ja turvallisuus on osoitettu kliinisessä tutkimuksessa (CNA30021 – ks. kohta 5.1 Kliininen kokemus).

Erityispotilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Abakaviiri metaboloituu pääosin maksassa. Abakaviirin farmakokinetiikkaa on tutkittu potilailla, joiden maksan toiminta on lievästi heikentynyt (Child-Pugh pistemäärä 5–6) ja jotka saivat 600 mg kerta-annoksen, keskimääräinen AUC-arvo oli 24,1 (vaihteluväli 10,4–54,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Tutkimustulosten mukaan abakaviirin AUC oli keskimäärin (90 % CI) 1,89-kertainen [1,32; 2,70] ja eliminaation puoliintumisaika 1,58-kertainen [1,22; 2,04]. Koska abakaviirialtistus vaihtelee huomattavasti potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, ei voida antaa ehdottomia suosituksia siitä, miten annosta olisi pienennettävä näille potilaille. Abakaviiria ei suositella potilaille, joilla on keskivaikkea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoiminta

Abakaviiri metaboloituu pääosin maksassa. Noin 2 % abakaviirista erittyy muuttumattomana virtsaan. Abakaviirin farmakokinetiikka potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaistauti, on samanlainen kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Annosta ei sen vuoksi tarvitse muuttaa potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Rajoitetun kokemuksen perusteella Abacavir Accord -valmisteen käyttöä tulee välttää potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaistauti.

Pediatriset potilaat

Lapsilla tehtyjen kliinisten tutkimusten mukaan abakaviiri imeytyy nopeasti ja hyvin, kun sitä annetaan lapsille oraaliliuoksena tai tablettina. On osoitettu, että molemmilla annosmuodoilla saavutetaan sama abakaviirialtistus plasmassa, kun niitä annetaan samalla annoksella.

Abakaviirioraaliliuosta annossuosituksen mukaan saaneiden lasten abakaviirialtistus plasmassa on samankaltainen kuin aikuisilla. Suun kautta annossuosituksen mukaan tabletteja saaneilla lapsilla abakaviirialtistus plasmassa on korkeampi kuin oraaliliuosta saaneilla lapsilla, koska annos mg/kg on tabletteja annosteltaessa korkeampi kuin oraaliliuoksella.

Abacavir Accord -valmisteen käyttöä alle 3 kuukauden ikäisille lapsille ei voida suositella, koska tästä ei ole riittävästi turvallisuutta koskevaa tietoa. Rajalliset saatavilla olevat tiedot osoittavat, että 2 mg/kg annos oraaliliuosta alle 30 vuorokauden ikäisillä vastasyntyneillä saa aikaan samanlaiset tai suuremmat AUC-arvot kuin 8 mg/kg annos oraaliliuosta vanhemmilla lapsilla.

Farmakokineettiset tiedot saatiin kolmesta farmakokineettisestä tutkimuksesta (PENTA 13, PENTA 15 ja ARROW PK -alatutkimus), joihin osallistui alle 12-vuotiaita lapsia. Tiedot on esitetty alla olevassa taulukossa:

Yhteenveto abakaviirin vakaan tilan AUC (0–24) (µg.h/ml) plasmassa sekä kerran ja kahdesti vuorokaudessa suun kautta annostelun tilastollisesta vertailusta tutkimusten välillä

Tutkimus	Ikäryhmä	Abakaviiri 16 mg/kg kerran vrk:ssa Geometrinen keskiarvo (95 % CI)	Abakaviiri 8 mg/kg kahdesti vrk:ssa Geometrinen keskiarvo (95 % CI)	Kerran vs. kahdesti vrk:ssa vertailu GLS keskimääräinen suhde (90 % CI)
ARROW PK - alatutkimus Osa 1	3–12 vuotta (N = 36)	15,3 (13,3–17,5)	15,6 (13,7–17,8)	0,98 (0,89; 1,08)
PENTA 13	2–12 vuotta (N = 14)	13,4 (11,8–15,2)	9,91 (8,3–11,9)	1,35 (1,19–1,54)
PENTA 15	3–36 kuukautta (N = 18)	11,6 (9,89–13,5)	10,9 (8,9–13,2)	1,07 (0,92–1,23)

Tutkimuksessa PENTA 15, abakaviirin AUC(0–24) geometrinen keskiarvo plasmassa (95 % CI) neljällä alle 12 kuukauden ikäisellä tutkittavalla, jotka vaihtavat kahdesti vuorokaudessa annostelusta kerran vuorokaudessa annosteluun (ks. kohta 5.1), on 15,9 (8,86; 28,5) µg.h/ml kerran vuorokaudessa annostelulla ja 12,7 (6,52; 24,6) µg.h/ml kahdesti vuorokaudessa annostelulla.

lääkäät

Abakaviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Abakaviiri ei ollut mutageeninen bakteeritesteissä, mutta se oli aktiivinen *in vitro* ihmisen lymfosyyteillä tehdyssä kromosomipoikkeamatestissä, hiiren lymfomatestissä ja *in vivo* -mikronukleustestissä. Tämä on yhtäpitävää sen kanssa mitä tiedetään muiden nukleosidianalogien vaikutuksista. Näiden tulosten mukaan on jossain määrin mahdollista, että korkeat pitoisuudet abakaviiria saattavat aiheuttaa kromosomivaurioita sekä *in vitro* että *in vivo*.

Hiirillä ja rotilla tehdyt, suun kautta annosteltua abakaviiria koskevat karsinogeenisuustutkimukset osoittivat malignien ja ei-malignien kasvainten ilmaantuvuuden lisääntymistä. Maligneja kasvaimia oli molempien eläinlajien urosten esinahkarauhasssa ja naaraiden häpykielirauhasssa sekä kilpirauhasssa urosrotilla, naarasrottien maksassa, virtsarakossa, imusolmukkeissa ja ihonalaisessa kerroksessa.

Suurin osa näistä kasvaimista oli korkeinta abakaviiriannosta saaneilla hiirillä (330 mg/kg/vrk) ja rotilla (600 mg/kg/vrk). Poikkeuksena oli esinahkarauhasen kasvain, jota esiintyi hiirillä annoksella 110 mg/kg/vrk. Systemiset altistukset, joilla hiirissä ja rotissa ei esiintynyt kasvaimia, olivat 3- ja 7-kertaisia verrattuna ihmisten systeemiseen altistukseen hoidon aikana. Vaikka abakaviirin karsinogeenisuutta ihmisille ei tiedetä, nämä tiedot viittaavat siihen, että karsinogeenisuusriski ihmisille on pienempi kuin mahdollinen kliininen hyöty.

Prekliinisissä toksikologisissa tutkimuksissa abakaviirin havaittiin lisäävän rottien ja apinoiden maksan painoa. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä. Kliinisistä tutkimuksista saatu tieto ei viittaa siihen, että abakaviiri olisi maksatoksinen. Abakaviirin ei myöskään ole havaittu indusoivan omaa metaboliaansa eikä muiden maksan kautta metaboloituvien lääkkeiden metaboliaa ihmisellä.

Hiiren ja rotan sydämissä havaittiin lievää lihasrappeumaa kahden vuoden abakaviiriannostuksen jälkeen. Systemiset altistukset olivat 7–24-kertaisia verrattuna odotettuihin altistuksiin ihmisellä. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa on havaittu alkio- ja sikiötoksisuutta rotilla, mutta ei kaniineilla. Havaittuja vaikutuksia olivat sikiön alentunut paino, sikiön turvotus, luustomuutosten ja -epämuodostumien lisääntyminen, varhaisten sikiökuolemien ja kuolleena syntyneiden määrien lisääntyminen. Tämän alkio/sikiötoksisuuden perusteella abakaviirin teratogeenisuudesta ei voida tehdä johtopäätöksiä.

Rotilla tehty hedelmällisyystutkimus osoitti, että abakaviirilla ei ollut vaikutusta uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin:

Mikrokiteinen selluloosa PH102 (E460)
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyks:

Osittain hydrosyloitu polyvinyylialkoholi (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Talkki (E553b)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Makrogoli (E1521)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Valkoinen läpinäkymätön PVC-alumiini-läpipainopakkaus, joka sisältää 30, 60, 90 tai 120 tablettia.
Alumiini-alumiini-läpipainopakkaus, joka sisältää 30, 60, 90 tai 120 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

37361

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.06.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Abacavir Accord 300 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg abakavir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Tabletterna är skårade, gula, bikonvexa, 18,50 x 7,30 mm kapselformade och präglade med "H" på ena sidan och med "A" och "26" på den andra sidan på var sida om brytskåran.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Abacavir Accord är indicerat för antiretroviral kombinationsbehandling vid infektioner med humant immunbristvirus (hiv) hos vuxna, ungdomar och barn (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Det kliniska värdet av Abacavir Accord är huvudsakligen visat i studier med dosering två gånger dagligen utförda på s.k. behandlingsnaiva vuxna patienter i kombinationsterapi (se avsnitt 5.1).

Innan behandlingen med abakavir påbörjas, ska varje hivinfekterad patient oavsett etniskt ursprung undersökas för att se om de bär på HLA-B*5701-allelen (se avsnitt 4.4). Abakavir ska inte användas av patienter som är kända bärare av HLA-B*5701-allelen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Abacavir Accord bör förskrivas av läkare med erfarenhet av att behandla hivinfektioner.

Abacavir Accord kan tas med eller utan föda.

För att säkerställa att hela dosen administreras bör tabletten/tabletterna helst sväljas hela utan att krossas.

Abakavir kan även finnas som oral lösning för användning hos barn över tre månader som väger mindre än 14 kg och för patienter där tablettintag är olämpligt.

Alternativt, för patienter som inte kan svälja tabletter, kan tabletterna krossas och tillsättas i en liten mängd halvfast föda eller dryck. Blandningen ska intas omedelbart (se avsnitt 5.2).

Vuxna, ungdomar och barn (som väger minst 25 kg):

Den rekommenderade dosen av Abacavir Accord är 600 mg dagligen. Denna dos kan antingen ges som 300 mg (en tablett) två gånger dagligen eller som 600 mg (två tabletter) en gång dagligen (se avsnitt 4.4 och

5.1).

Barn (som väger mindre än 25 kg):

Dosering baserad på viktintervall är rekommenderad för Abacavir Accord tabletter.

Barn som väger ≥ 20 kg till < 25 kg: Rekommenderad dos är 450 mg dagligen. Denna kan antingen administreras som 150 mg (en halv tablett) som tas på morgonen och 300 mg (en hel tablett) som tas på kvällen, eller som 450 mg (en och en halv tablett) som tas en gång dagligen.

Barn som väger 14 till < 20 kg: Rekommenderad dos är 300 mg dagligen. Denna kan antingen administreras som 150 mg (en halv tablett) två gånger dagligen eller som 300 mg (en hel tablett) en gång dagligen.

Barn under tre månader: Den kliniska erfarenheten från barn yngre än tre månader är begränsad och är otillräcklig för att fastslå specifik doseringsrekommendation (se avsnitt 5.2).

Patienter som byter från dosering två gånger per dag till dosering en gång per dag ska börja följa den rekommenderade doseringen för administrering en gång per dag (som beskrivs ovan) ungefär 12 timmar efter att den sista dosen inom en två gånger dagligen regim administrerats. Därefter ska patienten fortsätta att följa den rekommenderade doseringen för administrering en gång per dag (som beskrivs ovan) med ungefär 24 timmars mellanrum. I de fall där patienten ska byta tillbaka till doseringen två gånger per dag ska denna börja följa rekommenderad dosering för administrering två gånger per dag ungefär 24 timmar efter att den sista dosen som administrerats en gång per dag intagits.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av Abacavir Accord behövs hos patienter med nedsatt njurfunktion. Behandling med Abacavir Accord rekommenderas dock inte till patienter med terminal njurinsufficiens (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Abakavir metaboliseras huvudsakligen via levern. Ingen definitiv dosrekommendation kan ges till patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 5-6). Data saknas för patienter med måttlig eller kraftig leverfunktionsnedsättning, därför rekommenderas inte användning av abakavir såvida inte detta bedömts som nödvändigt. Om abakavir används till patienter med lätt nedsatt leverfunktion krävs noggrann uppföljning, inklusive övervakning av plasmakoncentrationen av abakavir om möjligt (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Äldre

För närvarande saknas farmakokinetiska data för abakavir hos patienter äldre än 65 år.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot abakavir eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Se avsnitt 4.4 och 4.8.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner (se även avsnitt 4.8):

Abakavir är associerat med en risk för överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.8) karakteriserade av feber och/eller hudutslag tillsammans med andra symtom som tyder på att många organsystem är involverade. Överkänslighetsreaktioner har observerats med abakavir, varav några har varit livshotande, i sällsynta fall dödliga, när de inte behandlats på rätt sätt.

Patienter som testas positiva för HLA-B*5701-allelen löper stor risk att utveckla en överkänslighetsreaktion mot abakavir.

Överkänslighetsreaktioner mot abakavir har dock rapporterats med lägre frekvens hos patienter som inte är bärare av denna allel.

Därför gäller följande

- HLA-B*5701-status måste alltid dokumenteras före behandlingsstart.
- Abakavir ska aldrig sättas in hos patienter med positiv HLA-B*5701-status eller hos patienter med negativ HLA-B*5701-status som har haft en misstänkt överkänslighetsreaktion mot abakavir under en tidigare abakavir innehållande behandling (t.ex. abakavir/lamivudin, abakavir/lamivudin/zidovudin, abakavir/dolutegravir/lamivudin).
- **Abakavir måste sättas ut omedelbart**, även i frånvaro av HLA-B*5701-allelen, om en överkänslighetsreaktion misstänks. Dröjsmål med att sätta ut abakavir efter att överkänslighet har uppstått kan leda till en livshotande reaktion.
- Efter att abakavir har satts ut på grund av en misstänkt överkänslighetsreaktion får Abacavir Accord **eller något annat läke medel som inne håller abakavir** (t.ex. abakavir/lamivudin, abakavir/lamivudin/zidovudin, abakavir/dolutegravir/lamivudin) **aldrig återinsättas**.
- Återinsättning av ett abakavir innehållande läkemedel efter en misstänkt överkänslighetsreaktion kan leda till att symtomen snabbt återkommer, inom några få timmar. Denna återkommande reaktion är vanligtvis svårare än den initiala och kan inkludera livshotande hypotension och leda till att patienten avlider.
- För att undvika en återexponering för abakavir, ska patienter som haft en överkänslighetsreaktion uppmanas att återlämna resterande abakavir tabletter.

Klinisk beskrivning av överkänslighetsreaktioner mot abakavir

Överkänslighetsreaktioner mot abakavir har karaktäriserats väl i kliniska studier och under uppföljning vid normal klinisk användning. Symtomen har vanligen uppträtt inom de första sex veckorna (mediantid till debut 11 dagar) från behandlingsstart med abakavir, **även om dessa reaktioner kan uppträda när som helst under behandling**.

Nästan alla överkänslighetsreaktioner inkluderar feber och/eller hudutslag. Andra tecken och symtom som observerats som del i överkänslighetsreaktionen mot abakavir beskrivs ingående i avsnitt 4.8 (Beskrivning av ett urval av biverkningar), däribland symtom från luftvägarna och magtarmkanalen. Viktigt är att sådana symtom kan **le da till att överkänslighetsreaktionen feldiagnostiseras som en sjukdom i luftvägarna (pneumoni, bronkit, faryngit) eller som en gastroenterit**.

Symtomen relaterade till överkänslighetsreaktioner förvärras vid fortsatt behandling och kan vara livshotande. Symtomen försvinner vanligtvis när behandlingen med Abacavir Accord avbryts.

I sällsynta fall har även patienter som avbrutit behandling med abakavir av andra skäl än en överkänslighetsreaktion drabbats av livshotande reaktioner inom några timmar från återinsättning av abakavirbehandling (se avsnitt 4.8 Beskrivning av ett urval av biverkningar). Återinsättning av abakavir hos sådana patienter måste ske där sjukvårdsresurser finns lätt tillgängliga.

Mitokondriell dysfunktion efter exponering *in utero*:

Nukleos(t)analoger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Man har rapporterat mitokondriell dysfunktion hos hiv-negativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnalt; dessa har främst avsett behandling med regimer innehållande zidovudin. De väsentligaste biverkningarna som rapporterats är

hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola rubbningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Några sent uppträdande neurologiska rubbningar har rapporterats som sällsynta (ökad tonus, kramper, onormalt beteende). Om sådana neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Dessa fynd ska övervägas för alla barn som *in utero* exponerats för nukleos(t)idanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer avseende antiretroviral terapi till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv.

Vikt och metabola parametrar:

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade behandlingsriktlinjer för hiv. Lipidrubbingar ska hanteras på ett kliniskt lämpligt sätt.

Pankreatit:

Pankreatit har rapporterats men orsakssambandet med abakavirbehandlingen är osäkert.

Trippel nukleosid terapi:

Hos patienter med höga virustal (>100 000 kopior/ml) erfordrar valet av trippelkombinationen abakavir, lamivudin och zidovudin ett särskilt övervägande (se avsnitt 5.1).

Virologisk svikt och resistensutveckling har rapporterats i stor omfattning tidigt i behandlingen när abakavir kombinerats med tenofoviridisoproxilfumarat och lamivudin vid behandling en gång dagligen.

Lever sjukdom:

Säkerhet och effekt av abakavir har inte fastställts på patienter med leversjukdom av signifikant omfattning. Abakavir rekommenderas inte till patienter med måttlig eller kraftig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion före behandling, inklusive kronisk aktiv hepatit, har en ökad frekvens av leverfunktionsavvikelser under antiretroviral kombinationsterapi och ska kontrolleras enligt klinisk praxis. Om det hos dessa patienter finns tecken på försämring av leversjukdomen, ska uppehåll eller avbrytande av behandlingen övervägas.

Patienter med samtidig infektion med kronisk hepatit B eller C:

Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper en ökad risk för allvarliga leverbiverkningar inklusive sådana med dödlig utgång. Vid samtidig antiviral behandling av hepatit B eller C, hänvisas också till aktuell produktinformation för dessa läkemedel.

Nedsatt njurfunktion:

Abakavir ska inte ges till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Immunreaktiveringssyndrom:

Hos hivinfekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirusretinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis carinii* pneumoni. Varje symptom på inflammation ska

utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats i samband med immunreakivering; emellertid är den rapporterade tidpunkten för debut mer varierad och dessa händelser kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjats.

Osteonekros:

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hivsjukdom och/eller långvarig exponering för CART. Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Opportunistiska infektioner:

Patienter som erhåller abakavir eller annan antiretroviral behandling kan trots behandlingen fortsätta att utveckla opportunistiska infektioner eller andra komplikationer till hivinfektionen. Det kliniska förloppet ska därför noggrant kontrolleras av läkare med erfarenhet av att behandla dessa infektioner och komplikationer.

Överföring av hiv:

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

Hjärtinfarkt:

Observationsstudier har visat på ett samband mellan hjärtinfarkt och användningen av abakavir. Det var övervägande patienter som tidigare erhållit antiretroviral behandling som studerades. Data från kliniska studier visade ett begränsat antal fall av hjärtinfarkt och kunde inte utesluta en liten riskökning. Sammantaget visar tillgängliga data från observationskohorter och randomiserade studier bristande överensstämmelse, så ett kausalt samband mellan abakavirbehandling och risken för hjärtinfarkt kan varken bekräftas eller motbevisas. I dagsläget finns det inte någon vedertagen biologisk mekanism som kan förklara en potentiell riskökning. Vid förskrivning av abakavir ska åtgärder vidtas för att försöka minimera alla påverkbara riskfaktorer (t.ex. rökning, hypertension och hyperlipidemi).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Baserat på resultat från *in vitro*-försök och med kännedom om abakavirs huvudsakliga metabolismvägar, är risken låg för cytokrom P450-medierade interaktioner med andra läkemedel. P450 utgör inte någon viktig väg för metabolismen av abakavir och abakavir hämmar inte metabolismen via CYP3A4. Dessutom har det visats att abakavir *in vitro* inte hämmar CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2D6 enzymer vid kliniskt relevanta koncentrationer. Induktion av levermetabolism har inte observerats i kliniska studier. Det är därför liten risk för interaktioner med antiretrovirala PIs och med andra läkemedel som metaboliseras via de mera betydelsefulla P450 enzymerna. Kliniska studier har visat att det inte finns några kliniskt betydelsefulla interaktioner mellan abakavir, zidovudin och lamivudin.

Potenta enzyminducerare som rifampicin, fenobarbital och fenytoin kan via effekt på UDP-glucuronyltransferas minska plasmakoncentrationerna av abakavir något.

Etanol: Abakavirs metabolism påverkas av samtidigt intaget etanol med en ökning av AUC på ca 41 %. Dessa fynd bedöms ej kliniskt betydelsefulla vid en totalbedömning. Abakavir påverkar inte metabolismen av etanol.

Metadon: I en farmakokinetikstudie där metadon gavs tillsammans med abakavir i dosen 600 mg två gånger dagligen, visades en 35 %-ig minskning av abakavir C_{max} samt en timmes fördröjning av t_{max} men AUC var oförändrat. De farmakokinetiska förändringarna som noterades för abakavir bedömdes inte kliniskt betydelsefulla. I denna studie ökade abakavir metadons systemiska clearance med 22 %. Induktion av enzymer som metaboliserar läkemedel kan därför inte uteslutas. Patienter som samtidigt behandlas med metadon och abakavir bör därför följas med avseende på tecken som tyder på abstinenssymtom vilka indikerar en underbehandling och i enstaka fall kan kräva en dosjustering av metadon.

Retinoider: Retinoidderivat elimineras via alkoholdehydrogenas. Interaktion med abakavir är möjlig men har ännu inte studerats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Som en generell regel, vid beslut att använda antiretrovirala läkemedel för att behandla hivinfektion hos gravida kvinnor och följaktligen för att minska risken för vertikal överföring av hiv till det nyfödda barnet, ska både djurdata såväl som klinisk erfarenhet hos gravida kvinnor tas i beaktning.

Djurstudier har visat toxicitet för växande embryo och foster hos råttor men inte hos kanin (se avsnitt 5.3). Abakavir har visats vara karcinogen i djurmodeller (se avsnitt 5.3). Den kliniska relevansen av dessa data för människor är okänd. Abakavir och/eller dess relaterade metaboliter har visats passera placentan hos människa.

Hos gravida kvinnor tyder mer än 800 fall av exponering efter första trimestern och mer än 1 000 fall av exponering efter andra och tredje trimestern inte på missbildningar eller fetal/neonatal påverkan av abakavir. Risken för missbildning är osannolik hos människa baserat på dessa data.

Mitokondriell dysfunktion

Nukleosid och nukleotidanaloger har visat sig orsaka varierande grad av mitokondriell skada in vitro och in vivo. Det har rapporterats om mitokondriell dysfunktion hos hivnegativa spädbarn vilka exponerats för nukleosidanaloger in utero och/eller postnatalet (se avsnitt 4.4).

Amning

Abakavir och dess metaboliter utsöndras i mjölken hos lakterande råttor. Abakavir utsöndras även i bröstmjölk hos människor. Uppgifter saknas vad beträffar abakavirs säkerhet när det ges till spädbarn yngre än 3 månader. Det rekommenderas att hivinfekterade mödrar inte under några omständigheter ammar sina spädbarn, detta för att undvika överföring av hivsmitta.

Fertilitet

Djurstudier visade att abakavir inte hade någon påverkan på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

4.8 Biverkningar

För många rapporterade biverkningar kan det vara svårt att avgöra om de är relaterade till abakavir, till det stora antalet läkemedel som används vid hivinfektion eller till själva sjukdomen.

Många av biverkningarna som redovisas nedan är vanligt förekommande (illamående, kräkningar, diarré,

feber, letargi, utslag) hos patienter som är överkänsliga mot abakavir. Patienter med något av

dessa symtom ska därför noggrant utvärderas rörande förekomst av sådan överkänslighet (se avsnitt 4.4). Mycket sällsynta fall av erythema multiforme, Stevens Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys har rapporterats där överkänslighet mot abakavir inte kunnat uteslutas. I dessa fall ska behandling med abakavir avbrytas för all framtid.

Många av de medicinska incidenterna har inte lett till att behandlingen behövt avbrytas. Följande indelning har använts för klassificering mycket vanlig (>1/10), vanlig (>1/100, <1/10), mindre vanlig (>1/1 000, <1/100), sällsynt (>1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynt (<1/10 000).

Metabolism och nutrition

Vanlig: anorexia

Mycket sällsynt: laktacidosis

Centrala och perifera nervsystemet

Vanlig: huvudvärk

Magtarmkanalen *Vanlig:* illamående, kräkningar, diarré

Sällsynt: pankreatit

Hud och subkutan vävnad

Vanlig: utslag (utan systemiska symtom)

Mycket sällsynt: erythema multiforme, Steven-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanlig: feber, letargi, trötthet

Beskrivning av ett urval biverkningar

Överkänslighetsreaktion mot abakavir

Tecken och symtom på denna överkänslighetsreaktion redovisas nedan. De har identifierats antingen i kliniska studier eller i säkerhetsövervakningen vid normal klinisk användning. De som markerats med 'fetstil' har rapporterats **hos minst 10 %** av patienterna med överkänslighetsreaktion.

Nästan alla patienter som utvecklar överkänslighetsreaktioner får feber och/eller hudutslag (vanligen makulopapulära eller urtikariella) som delsymtom men fall av överkänslighet utan hudutslag eller feber har inträffat. Andra huvudsymtom är symtom från magtarmkanalen och andningsvägarna samt allmänna symtom som letargi och allmän sjukdomskänsla.

Hud **Hudutslag** (vanligen makulopapulära eller urtikariella)

Magtarmkanalen

Illamående, kräkningar, diarré, buksmärta, munsår

Andningsvägar

Dyspné, hosta, ont i halsen, 'adult respiratory distress syndrome', lungsvikt

Övrigt

Feber, letargi, allmän sjukdomskänsla, ödem, lymfadenopati, hypotension, konjunktivit, anafylaxi

Neurologi/psykiatri

Huvudvärk, parestesi

Blod Lymfopeni

Lever/pankreas

Förhöjda levervärden, hepatit, leversvikt

Muskel/skelett

Myalgi, myolys (sällsynt), artralgi, förhöjt kreatinfosfokinase

Symtomen relaterade till denna överkänslighetsreaktion förvärras vid fortsatt behandling och kan vara livshotande, och har i sällsynta fall varit dödlig.

Återinsättning av abakavir efter en överkänslighetsreaktion kan leda till att symtomen återkommer, inom några få timmar. Denna återkommande reaktion är vanligtvis svårare än den initiala och kan inkludera livshotande hypotension och leda till att patienten avlider. Liknande reaktioner har också inträffat i sällsynta fall efter att abakavir återinsatts hos patienter som innan behandlingen avbröts endast haft ett av huvudsymtomen på överkänslighet (se ovan), och har i mycket sällsynta fall även setts hos patienter som har återupptagit behandlingen utan föregående symtom på en överkänslighetsreaktion (dvs. patienter som tidigare ansetts tolerera abakavir).

Metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hivinfekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats i samband med immunreakivering; emellertid är den rapporterade tidpunkten för debut mer varierad och dessa händelser kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjats (se avsnitt 4.4).

Osteonekros

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hivsjukdom eller långvarig exponering för CART. Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Förändringar i laboratoriekemiska parametrar

I kontrollerade kliniska studier var laboratorieavvikelse relaterade till abakavirbehandling ovanliga och inga skillnader i incidens noterades mellan patienterna i abakavir- och kontrollgrupperna.

Pediatrisk population

I 206 hivinfekterade pediatrika patienter i åldern 3 månader till 17 år inkluderades i studien ARROW (COL105677), 669 av dessa fick abakavir och lamivudin antingen en eller två gånger dagligen (se avsnitt 5.1). Inga ytterligare säkerhetsproblem jämfört med vuxna har identifierats bland de pediatrika patienter som fått läkemedlet antingen en eller två gånger dagligen

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Enstaka doser på upp till 1 200 mg och dygnsdoser på 1 800 mg abakavir har administrerats till patienter i kliniska studier. Inga andra biverkningar rapporterades utöver dem som rapporterades vid

normala doser. Effekten av högre doser är inte känd. Om överdosering inträffar ska patienten övervakas noggrant avseende tecken på toxicitet (se avsnitt 4.8) och symtomatisk terapi ska ges vid behov. Det är inte känt om abakavir kan elimineras via peritoneal- eller hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: nukleosidanalog omvänt transkriptashämmare, ATC kod: J05AF06.

Verkningsmekanism

Abakavir är en NRTI och är en potent selektiv hämmare av hiv-1 och hiv-2. Abakavir metaboliseras intracellulärt till den aktiva metaboliten carbovir 5'-trifosfat (TP). *In vitro*-studier har visat att dess verkningsmekanism gentemot hiv är dess hämning av hivs omvänt transkriptasenzym, vilket resulterar i ett kedjeavbrott och avbrytande av den virala replikationscykeln. Ingen antagonism mot abakavirs antivirala effekt i cellodling observerades vid kombination med nukleosidanalogerna (NRTI) didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir eller zidovudin, icke-nukleosidanologen (NNRTI) nevirapin, eller proteashämmaren (PI) amprenavir.

Resistens

Resistens in vitro: Abakavirresistent isolat av hiv-1 har selekterats fram *in vitro* och är associerade med specifika genotypförändringar i regionen kodande för omvänt transkriptas (M184V, K65R, L74V, och Y115F). Viral resistens mot abakavir utvecklas relativt långsamt *in vitro* och kräver multipla mutationer för en kliniskt relevant ökning i EC₅₀ av "wild-type" virus.

Resistens in vivo (behandlingsnaiva patienter). I pivotala kliniska studier visade isolat från flertalet patienter med virologisk svikt vid behandling med abakavir antingen inga NRTI-relaterade förändringar jämfört med baseline (45 %) eller endast M184V eller M184I-selektion (45 %). Den totala selektionsfrekvensen för M184V eller M184I var hög (54 %). Mindre vanlig var selektionen av L74V (5 %), K65R (1 %) och Y115F (1 %). När zidovudin inkluderas i behandlingen har frekvensen av L74V och K65R visat sig minska i närvaro av abakavir (med zidovudin: 0/40, utan zidovudin: 15/192, 8 %).

Behandling	Abakavir + lamivudin/ zidovudin ¹	Abakavir + lamivudin + NNRTI	Abakavir + lamivudin + PI (eller PI/ritonavir)	Totalt
Antal patienter	282	1094	909	2285
Antal med virologisk svikt	43	90	158	291
Antal genotyper vid pågående 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 %)
TAMs ³	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1. Lamivudine/Zidovudine är en fast kombination av lamivudin och zidovudin

2. Inkluderar tre fall av icke-virologisk svikt och fyra obekräftade fall av virologisk svikt.
3. Antal individer med ≥ 1 Tymidinanalog-mutationer (TAMs, i.e. 41, 67, 70, 210, 215, 219).

TAMs skulle kunna selekteras då tymidinanaloger är associerade med abakavir. I en metaanalys av sex kliniska studier selekterades inga TAMs vid behandlingar där abakavir men inte zidovudin ingick (0/127), men selekterades däremot i de behandlingar där abakavir och tymidinanalogen zidovudin ingick (22/86, 26 %).

Resistens in vivo (tidigare behandlade patienter): Kliniskt signifikant minskad känslighet för abakavir har visats i kliniska isolat från patienter med virologisk svikt, vilka tidigare behandlats med och är resistenta mot andra nukleosidhämmare. I en metaanalys av fem kliniska studier där abakavir adderades för att förstärka behandlingen hade 123 av 166 individer (74%) M184V/I, 50 (30%) hade T215Y/F, 45 (27 %) hade M41L, 30 (18 %) hade K70R och 25 (15 %) hade D67N. K65R saknades och L74V och Y115F var ovanliga (≤ 3 %). Logistisk regressionsmodellering av förutsägbara värden för genotyp (justerade för basline plasma hiv-1 RNA [vRNA], CD4+cellantal, antal och längd på tidigare antiretrovirala behandlingar) visade att förekomst av tre eller fler mutationer förknippade med NRTI-resistens var associerade med minskad respons vecka 4 ($p=0,015$) eller fyra eller fler mutationer vecka 4 (median)($p\leq 0,012$). Dessutom orsakar "69-insertion"-komplexet eller Q151M-mutationen (vanligt förekommande i kombination med A62V, V751, F77L och F116) en högre nivå av resistens mot abakavir.

Omvänt transkriptas-hämmar-mutationer vid baseline	Vecka 4 (n = 166)		
	n	Median förändring vRNA (log ₁₀ c/ml)	Procent med <400 kopior/ml vRNA
Inga	15	-0,96	40 %
Endast M184V	75	-0,74	64 %
En NRTI mutation, vilken som helst	82	-0,72	65 %
Två NRTI-associerade mutationer, vilka som helst	22	-0,82	32 %
Tre NRTI-associerade mutationer, vilka som helst	19	-0,30	5 %
Fyra eller fler NRTI-associerade mutationer	28	-0,07	11 %

Fenotypisk resistens och korsresistens

Fenotypisk resistens mot abakavir kräver M184V med minst ytterligare en annan abakavirselektad mutation, eller M184V med multipla TAMs. Fenotypisk korsresistens mot andra NRTIs med endast M184V- eller M184I-mutationer är begränsad. Zidovudin, didanosin, stavudin och tenofovir bibehåller sin antiretrovirala aktivitet mot den typen av hiv-1-varianter. Förekomst av M184V med K65R förorsakar korsresistens mellan abakavir, tenofovir, didanosin och lamivudin. M184V med L74V förorsakar korsresistens mellan abakavir, didanosin och lamivudin. Förekomst av M184V med Y115F förorsakar korsresistens mellan abakavir och lamivudin. Vägledning för lämplig användning av abakavir kan fås om nuvarande rekommenderad resistensalgoritm används.

Korsresistens mellan abakavir och antiretroviraler från andra klasser (t.ex. PIs eller NNRTIs) är inte trolig

Klinisk effekt och säkerhet

Det visade kliniska värdet med abakavir är främst baserat på resultat från studier med behandlingsnaiva vuxna patienter som tog abakavir 300 mg två gånger dagligen i kombination med zidovudin och lamivudin.

Dosering (300 mg) två gånger dagligen:

- *Behandlingsnaiva vuxna*

Hos vuxna patienter som behandlats med abakavir i kombination med lamivudin och zidovudin hade ca 70 % av patienterna (Intention To Treat-analys vid 48 veckor) inte några detekterbara virusnivåer (< 400 kopior/ml) samt en motsvarande höjning av antalet CD4-celler.

I en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie på vuxna patienter jämfördes kombinationen abakavir, lamivudin och zidovudin med kombinationen indinavir, lamivudin och zidovudin. På grund av den höga andelen patienter med förtida behandlingsavbrott (42 % av patienterna hade avbrutit den randomiserade behandlingen under de första 48 veckorna) kunde inte någon definitiv slutsats dras beträffande ekvivalens mellan behandlingsalternativen efter 48 veckor. Fastän en likartad antiviral effekt observerades mellan de abakavir- och indinavirnehållande regimerna vad gäller andel patienter med ej detekterbar virusnivå (≤ 400 kopior/ml; intention to treat analys (ITT), 47 % versus 49 %; as treated analys (AT), 86 % versus 94 % för abakavir- respektive indinavirkombinationen), var resultatet bättre för indinavirkombinationen, särskilt i gruppen patienter med höga initiala virustal ($> 100\,000$ kopior/ml före behandlingen; ITT, 46 % versus 55 %; AT, 84 % versus 93% för abakavir respektive indinavir).

I en dubbelblind, kontrollerad, multicenterstudie (CNA30024) randomiserades 654 hivinfekterade behandlingsnaiva patienter till att få antingen 300 mg abakavir två gånger dagligen eller 300 mg zidovudin två gånger dagligen, i båda fallen i kombination med 150 mg lamivudin två gånger dagligen och 600 mg efavirenz en gång dagligen. Den dubbelblinda behandlingen pågick i minst 48 veckor. I "intent to treat" (ITT)-populationen uppnådde 70 % av patienterna i abakavirgruppen, jämfört med 69 % av patienterna i zidovudingruppen, ett virologiskt svar på plasma hiv-1-RNA på ≤ 50 kopior/ml i vecka 48 ("point estimate" för behandlingsskillnaden: 0,8, 95 % CI -6,3, 7,9). I analysen av "as treated" (AT) var skillnaden mellan de båda behandlingsarmarna mer märkbar, 88% av patienterna i abakavirgruppen jämfört med 95 % av patienterna i zidovudingruppen ("point estimate" för behandlingsskillnaden: -6,8, 95 % CI -11,8, -1,7). Emellertid var båda analyserna överensstämmande när det gäller slutsatsen om "non-inferiority" mellan båda behandlingsarmarna.

ACTC5095 var en randomiserad (1:1:1), dubbelblind, placebokontrollerad prövning med 1 147 antiretroviralt naiva hiv-1-infekterade vuxna, som jämförde tre olika behandlingsregimer: zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), abakavir (ABC) och efavirenz (EFV) eller ZDV/3TC/EFV eller ZDV/3TC/ABC. Vid uppföljning efter 32 veckor (median) visade sig trippelterapi med de tre nukleosiderna ZDV/3TC/ABC vara virologiskt underlägsen de andra två armarna. 26 % av individerna i ZDV/3TC/ABC-armen, 16 % i ZDV/3TC/EFV-armen och 13 % i armen med 4 läkemedel, fick virologisk svikt (hiv-RNA > 200 kopior/ml). I vecka 48 var andelen individer med hiv-RNA < 50 kopior/ml 63 %, 80 % respektive 86 % i ZDV/3TC/ABC-, ZDV/3TC/EFV- respektive ZDV/3TC/ABC/EFV-armen. Säkerhetskommittén för studien stoppade ZDV/3TC/ABC-armen vid denna tidpunkt baserat på den större andelen patienter med virologisk svikt. De återstående armarna fortsatte i blindad version. Vid uppföljning efter 144 veckor (median) fick 25 % av individerna i ZDV/3TC/ABC/EFV-armen och 26 % i ZDV/3TC/EFV-armen virologisk svikt. Det var ingen signifikant skillnad i tid till första virologiska svikt ($p=0,73$, "log-rank test") mellan de 2 armarna. I denna studie förbättrade inte tillägg av ABC till ZDV/3TC/EFV effekten signifikant.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virologisk svikt	32 veckor	26 %	16 %	13 %

(hiv-RNA >200 kopior/ml)	144 veckor	-	26 %	25 %
Virologisk framgång (48 veckor hiv-RNA <50 kopior/ml)		63 %	80 %	86 %

- *Behandlingserfarna vuxna*

Till vuxna patienter med måttlig tidigare exponering för antiretrovirala läkemedel gav tillägget av abakavir till befintlig antiretroviral kombinationsbehandling blygsamma effekter när det gällde att minska virusmängden (medianförändring 0,44 log₁₀ kopior/ml vid 16 veckor).

Hos patienter med omfattande erfarenhet av behandling med NRTIs var effekten av abakavir marginell. Värdet av att addera abakavir till en antiretroviral kombinationsbehandling beror på typ och duration av tidigare behandling, vilken kan ha selekterat fram hiv-1-varianter med korsresistens mot abakavir.

Dosering (600 mg) en gång dagligen

- *Behandlingsnaiva vuxna*

Dosering en gång dagligen stöds av en 48-veckors dubbelblind, kontrollerad multicenterstudie (CNA30021) på 770 hivinfekterade terapinaiva vuxna, som huvudsakligen var symtomfria - Centre for Disease Control and Prevention (CDC) studie A. De randomiserades till att få antingen 600 mg abakavir en gång dagligen eller 300 mg två gånger dagligen, i kombination med efavirenz och lamivudin som gavs en gång dagligen. Liknande klinisk framgång ("point estimate" för behandlingsskillnad -1,7, 95 % CI -8,4, 4,9) sågs i båda behandlingsregimerna. Från dessa resultat kan man dra slutsatsen att vid 95 % konfidens är den verkliga skillnaden inte större än 8,4 % till fördel för två gånger dagligen doseringen. Denna potentiella skillnad är tillräckligt liten för att kunna dra en generell slutsats av "non-inferiority" för abakavir en gång dagligen över abakavir två gånger dagligen.

Det var en låg, likartad total incidens av virologisk svikt (virusmängd ≤50 kopior/ml) i både behandlingsgruppen med dosering en gång dagligen och den med dosering två gånger dagligen (10 % respektive 8 %). I den begränsade mängden prov som fanns tillgängliga för genotypisk analys fanns en trend mot ett högre antal NRTI-mutationer vid dosering med abakavir en gång per dag jämfört med dosering två gånger per dag. Någon tydlig slutsats kunde inte dras p.g.a. den begränsade datamängden som kunde erhållas från denna studie. Långtidsdata för abakavir med dosering en gång dagligen (längre än 48 veckor) är för närvarande begränsade.

- *Behandlingserfarna vuxna*

I studie CAL30001 randomiserades 182 behandlingserfarna patienter med virologisk svikt till behandling med antingen den fasta doskombinationen abakavir/lamivudin en gång dagligen eller abakavir 300 mg två gånger dagligen plus lamivudin 300 mg en gång dagligen, båda i kombination med tenofovir och en PI eller en NNRTI under 48 veckor. Resultat visar att gruppen med fast doskombination inte var sämre än (non inferior) gruppen som fick abakavir två gånger per dag, baserat på en liknande nedgång av hiv-1-RNA uppmätt genom medelvärdet av AUC minus baseline (AAUCMB, -1,65 log₁₀ kopior/ml respektive -1,83 log₁₀ kopior/ml, 95 % CI -0,13, 0,38). Andelen patienter med hiv-1-RNA < 50 kopior/ml (50 % mot 47 %) och <400 kopior/ml (54 % mot 57 %) var också likartad i de båda grupperna. Dessa resultat bör emellertid tolkas med försiktighet, eftersom endast patienter med måttlig behandlingserfarenhet ingick i denna studie och när behandling sattes in fanns en obalans i virusmängd mellan de båda armarna.

260 patienter med virologisk suppression på en första linjens terapi bestående av abakavir 300 mg plus

lamivudin 150 mg, båda givna två gånger dagligen, i kombination med en PI eller NNRTI, randomiserades i en studie, ESS 30008, till att fortsätta denna regim eller att byta till den fasta kombinationen abakavir/lamivudin plus en PI eller NNRTI under 48 veckor. Resultat visar att gruppen med den fasta kombinationen uppnådde samma virologiska utfall ("non-inferior") som abakavir plus lamivudin gruppen, baserat på andelen individer med hiv-1-RNA <50 kopior/ml (90 % respektive 85 %, 95 % CI -2,7, 13,5).

Ytterligare information

Effekt och säkerhet av abakavir givet som en del av olika kombinationsbehandlingar, är fortfarande inte fullständigt utredd (i synnerhet kombinationer med NNRTIs).

Abakavir penetrerar till cerebrospinalvätskan (se avsnitt 5.2) och har visats minska nivåerna av hiv-1-RNA i likvor. Dock noterades inga effekter på neuropsykologiska variabler när det gavs till patienter med AIDS-relaterad demens.

Pediatrik population

En randomiserad jämförelse av en doseringsregim med administrering av abakavir och lamivudin en gång dagligen jämfört med två gånger dagligen genomfördes inom en randomiserad, multicenter, kontrollerad studie av hivinfekterade pediatrika patienter. 1 206 barn i åldern 3 månader till 17 år inkluderades i studien ARROW (COL105677) och doserades efter viktintervall enligt doseringsrekommendationerna i Världshälsoorganisationens behandlingsriktlinje (Antiretroviral behandling av hivinfektion hos spädbarn och barn, 2006). Efter 36 veckor på en regim med doseringen av abakavir och lamivudin två gånger dagligen randomiserades lämpliga 669 patienter till att antingen fortsätta med dosering två gånger dagligen eller till att byta dosering till abakavir och lamivudin en gång dagligen under minst 96 veckor. Notera att från denna studie erhöles inga kliniska data för barn under ett år. Resultaten sammanfattas i tabellen nedan:

Virologiskt svar baserat på plasma hiv-1 RNA lägre än 80 kopior/ml vid vecka 48 och vecka 96 hos personer som randomiserats i studien ARROW antingen till doseringen abakavir+lamivudin en gång dagligen eller två gånger dagligen. (observerad analys).

	Två gånger dagligen N (%)	En gång dagligen N (%)
Vecka 0 (Efter ≥ 36 veckor på behandling)		
Plasma hiv-1 RNA <80 kopior/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Riskskillnad (en gång dagligen-två gånger dagligen)	-4,8 % (95 % KI -11,5 % till +1,9 %), p=0,16	
Vecka 48		
Plasma hiv-1 RNA <80 kopior/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Riskskillnad (en gång dagligen-två gånger dagligen)	-1,6 % (95 % KI -8,4 % till +5,2 %), p=0,65	
Vecka 96		
Plasma hiv-1 RNA <80 kopior/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Riskskillnad (en gång dagligen-två gånger dagligen)	-2,3 % (95 % KI -9,3 % till +4,7 %), p=0,52	

Non-inferiority uppvisades i gruppen som fick abakavir + lamivudin en gång dagligen jämfört med

gruppen som fick abakavir+lamivudin två gånger dagligen enligt den förbestämde non-inferiority marginalen på -12 %, för primär endpoint <80 kopior/ml vid vecka 48 samt vid vecka 96 (sekundär endpoint) och alla andra testade gränsvärden (<200 kopior/ml, <400 kopior/ml, <1 000 kopior/ml). Samtliga av dessa värden var väl inom marginalen för non-inferiority. Subgruppsanalyser med syfte att testa för heterogenitet vid en gång mot två gånger dagligen visade ingen signifikant påverkan av kön, ålder eller virusmängd vid randomisering. Slutsatserna stödde non-inferiority oavsett analysmetod.

I en separat studie på barn där öppna NRTI-kombinationer (med eller utan nelfinavir) jämfördes hade en högre andel behandlade med abakavir och lamivudin (71 %) eller abakavir och zidovudin (60 %) hiv-1-RNA \leq 400 kopior/ml efter 48 veckor jämfört med dem behandlade med lamivudin och zidovudin (47%) (P = 0,09, Intention To Treat-analys). Analogt med dessa resultat noterades högre procentsiffror för de barn som behandlades med abakavir innehållande regimer vad gäller hiv-1-RNA \leq 50 kopior/ml efter 48 veckor (53 %, 42 % respektive 28 %; P = 0,07).

I en farmakokinetisk studie (PENTA 15), bytte fyra virologiskt kontrollerade patienter som var yngre än 12 månader gamla från abakavir plus lamivudin oral lösning två gånger dagligen till doseringsregimen en gång dagligen. Tre av patienterna hade omätbara virusnivåer och en hade plasma hiv-RNA på 900 kopior/ml vid vecka 48. Inga säkerhetsproblem observerades hos dessa patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Abakavir absorberas snabbt och väl efter oral tillförelse. Den absoluta biotillgängligheten hos vuxna efter oralt intag är ca 83 %. Efter oral administrering är den genomsnittliga tiden (t_{max}) till maximala serumkoncentrationer (C_{max}) av abakavir ca 1,5 timmar för tablettberedningen och ca 1,0 timmar för lösningen.

Vid terapeutisk dosering med dosen 300 mg två gånger dagligen är medelvärdet (CV) av C_{max} och C_{min} för abakavir vid steady-state ca 3,00 mikrogram/ml (30 %) respektive 0,01 mikrogram/ml (99 %). Medelvärdet (CV) för AUC var över ett dosintervall på 12 timmar 6,02 mikrogram timme/ml (29 %) motsvarande ett dagligt AUC på ca 12,0 mikrogram timme/ml. C_{max} -värdet för den orala lösningen är något högre än för tablettorna. Efter en tablett dos på 600 mg abakavir var medelvärdet (CV) för C_{max} ca 4,26 mikrogram/ml (28 %) och medelvärdet (CV) av AUC_{∞} var 11,95 mikrogram timme/ml (21 %).

Föda fördröjer absorptionen och minskar C_{max} men påverkar inte de totala plasmakoncentrationerna (AUC). Abacavir Accord kan därför tas med eller utan föda.

Administrering av krossade tabletter med en liten mängd halvfast föda eller dryck förväntas inte ha någon påverkan på den farmaceutiska kvaliteten och borde därför inte förändra den kliniska effekten. Denna slutsats baseras på fysiologisk-kemiska och farmakokinetiska data och förutsätter att patienten krossar och intar hela dosen (100 % av tablett) omedelbart.

Distribution

Efter intravenös administrering var distributionsvolymen ca 0,8 liter/kg, vilket talar för att abakavir fritt penetrerar till kroppens vävnader.

Studier på hivinfekterade patienter har visat god penetration av abakavir till CSF, AUC-ratio i likvor/plasma på 30 till 44 %. När abakavir ges i dosen 600 mg två gånger dagligen är observerade maximala koncentrationer i likvor 9 gånger högre än abakavirs IC_{50} som är 0,08 mikrog/ml eller 0,26 mikrom.

In vitro-studier avseende bindning till plasmaproteiner pekar på att abakavir endast har en låg till måttlig bindingsgrad (ca 49 %) till humana plasmaproteiner vid terapeutiska koncentrationer. Detta

talar för en låg risk för läkemedelsinteraktioner genom påverkan på plasmaproteinbindning.

Metabolism

Abakavir metaboliseras huvudsakligen i levern med cirka 2 % av den administrerade dosen utsöndrad renalt i oförändrad form. Huvudsaklig metabolismväg hos människa är via alkoholdehydrogenas och via glukuronidering varvid 5'-karboxylsyra och 5'-glukuronid bildas. Dessa utgör omkring 66 % av administrerad dos. Metaboliterna utsöndras i urinen.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för abakavir är ca 1,5 timmar. Det sker ingen signifikant ackumulering av abakavir efter upprepade orala doser av 300 mg två gånger dagligen. Eliminationen av abakavir sker via levermetabolism med efterföljande utsöndring av metaboliter i första hand i urinen. I urinen återfinns omkring 83 % av administrerad abakavirdos som metaboliter och oförändrat abakavir. Resten av dosen elimineras via feces.

Intracellulär farmakokinetik

I en studie på 20 hivinfekterade patienter som fick 300 mg abakavir två gånger dagligen, med bara en 300 mg dos tagen före provtagningsperioden på 24-timmar, var det geometriska terminala medelvärdet för halveringstiden av intracellulärt carbovir-TP vid steady-state 20,6 timmar, jämfört med 2,6 timmar som var det uppmätta geometriska medelvärdet för halveringstiden av abakavir i plasma i denna studie. I en cross-over-studie med 27 hivinfekterade patienter var exponeringen för intracellulärt carbovir-TP högre för abakavir 600 mg en gång dagligen ($AUC_{24,ss}$ +32%, $C_{max24,ss}$ +99% och C_{trough} +18 %) jämfört med 300 mg två gånger dagligen. Sammantaget stöder dessa data användning av abakavir 600 mg en gång dagligen för behandling av hivinfekterade patienter. Dessutom har effekten och säkerheten av abakavir doserat en gång dagligen visats i en pivotal klinisk studie (CNA30021 – Se avsnitt 5.1 Klinisk erfarenhet).

Speciella patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Abakavir metaboliseras huvudsakligen i levern. Abakavirs farmakokinetik har studerats hos patienter med mild leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh score 5-6) vilka erhöll 600 mg abakavir som en singeldos, median (intervall) AUC-värdet var 24,1 (10,4 till 54,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Resultaten visade att abakavirs genomsnittliga AUC (90 % CI) ökar 1,89 gånger (1,32; 2,70) och att halveringstiden för abakavir ökar i genomsnitt 1,58 gånger (1,22; 2,04). På grund av väsentligt varierande abakavirexponeringar var det inte möjligt att fastställa någon definitiv rekommendation för hur stor dosreduktion som behövs hos patienter med mild nedsättning av leverfunktionen.

Abakavir rekommenderas inte till patienter med måttlig eller kraftig leverfunktionsnedsättning.

Nedsatt njurfunktion

Abakavir metaboliseras huvudsakligen i levern. Cirka 2 % av given dos abakavir utsöndras oförändrad i urinen. Abakavirs farmakokinetik hos patienter med njursjukdom i slutstadiet är likartad den hos patienter med normal njurfunktion. Därför behövs inte någon dosreduktion hos patienter med nedsatt njurfunktion. På grund av den begränsade erfarenheten bör Abacavir Accord undvikas hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Pediatrik population

Enligt studier utförda på barn absorberas abakavir snabbt och väl efter intag av oral lösning och tablettformuleringar. Exponeringen av abakavir i plasma har visat sig vara densamma för båda formuleringarna när de administreras med samma dosering. Barn som får abakavir oral lösning enligt rekommenderad doseringsregim uppnår liknande exponering av abakavir i plasma som hos vuxna. Barn som får abakavir orala tabletter enligt rekommenderad doseringsregim uppnår högre exponering

av abakavir i plasma än barn som får oral lösning eftersom högre doser i mg/kg administreras med tabletten.

För närvarande saknas tillräckligt med säkerhetsdata för att kunna rekommendera Abacavir Accord till barn yngre än tre månader. De begränsade data som föreligger pekar på att dosen 2 mg/kg oral lösning till barn yngre än 30 dagar ger upphov till liknande eller högre AUC jämfört med dosen 8 mg/kg oral lösning till äldre barn.

Farmakokinetisk data har erhållits från 3 farmakokinetiska studier (PENTA 13, PENTA 15 och substudien ARROW PK) på barn yngre än 12 år gamla. Data visas i tabellen nedan:

Sammanfattning av abakavir AUC (0-24) (mikrog.h/ml) i plasma vid steady state och statistiska jämförelser för oral administrering en och två gånger dagligen mellan olika studier

Studie	Åldersgrupp	Abakavir 16 mg/kg Dosering en gång dagligen Geometriskt medelvärde (95% KI)	Abakavir 8 mg/kg Dosering två gånger dagligen Geometriskt medelvärde (95% KI)	Jämförelse mellan dosering en och två gånger dagligen GLS mean ratio (90 % KI)
ARROW PK Substudie Del 1	3 till 12 år (N=36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89, 1,08)
PENTA 13	2 till 12 år (N=14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	3 till 36 månader (N=18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

För de fyra patienterna i studien PENTA 15 som var under 12 månader och som bytte från doseringsregimen två gånger dagligen till en gång dagligen (se avsnitt 5.1) var det geometriska medelvärdet för AUC (0-24) (95 % KI) för lamivudin i plasma 15,9 (8,86, 28,5) µg.h/ml vid dosering en gång dagligen och 12,7 (6,52, 24,6) µg.h/ml vid dosering två gånger dagligen.

Äldre

Abakavirs farmakokinetik har inte studerats hos patienter äldre än 65 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Abakavir var inte mutagent i bakterietester men visade aktivitet *in vitro* i kromosomaberrationstest utfört på humana lymfocyter, muslymfomtest och *in vivo* i mikrokärntest. Detta överensstämmer med kända effekter av andra nukleosidanaloger. Dessa resultat indikerar att abakavir vid höga koncentrationer, såväl *in vitro* som *in vivo*, medför liten risk för kromosomskador.

Karcinogenicitetsstudier med oralt administrerat abakavir till mus och råttor visade en ökning av incidensen maligna och icke-maligna tumörer. Maligna tumörer inträffade i preputialkörteln hos handjur och i klitoralkörteln hos hondjur av båda djurslagen och hos hanråttor i tyreoidea samt hos honråttor i levern, urinblåsan, lymfkörtlarna och i underhuden.

Majoriteten av dessa tumörer inträffade vid den högsta abakavirdosen på 330 mg/kg/dag hos mus och 600 mg/kg/dag hos råttor med undantag av tumörerna i preputialkörteln som uppkom hos möss vid dosen 110 mg/kg. Den systemiska exponeringen vid de högsta dosnivåer då ingen effekt konstaterats hos möss och råttor motsvarade 3 respektive 7 gånger den humana exponeringen vid rekommenderad dosering. Så länge som abakavirs karcinogena potential hos människa är okänd, talar dessa data för att

läkemedlets potentiella kliniska fördelar överväger risken för karcinogena effekter hos människa.

I prekliniska toxikologiska studier visades behandling med abakavir öka levervikterna hos råtta och apa. Den kliniska betydelsen av detta är inte känd. Från kliniska studier finns inga fynd som visar att abakavir är levertoxiskt. Dessutom har hos människa inte observerats autoinduktion av abakavirs metabolism eller induktion av andra läkemedels metabolism i levern.

Mild myokardiell degeneration i hjärtat hos mus och råtta observerades efter administrering av abakavir under två år. De systemiska exponeringarna motsvarade 7 till 24 gånger den förväntade systemiska exponeringen hos människa. Den kliniska relevansen av dessa fynd har inte kunnat avgöras.

I reproduktionstoxikologiska studier har hos råtta noterats embryonal och fetal toxicitet men inte hos kanin. Dessa fynd omfattade minskad kroppsvikt och ödem hos fostren, en ökning av antalet skelettförändringar/missbildningar samt ett ökat antal tidiga intrauterina dödsfall och antalet dödfödda djur. På grund av denna embryonala/fetala toxicitet kan inga slutsatser dras avseende abakavirs teratogena potential.

En fertilitetsstudie på råtta har visat att abakavir inte har någon effekt på fertiliteten hos han- eller hondjur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna:

Mikrokristallin cellulosa PH102 (E460)

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering:

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad (E1203)

Titandioxid (E171)

Talk (E553b)

Järnoxid (gul) (E172)

Makrogol (E1521)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvarningsanvisningar

Inga särskild förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vitt ogenomskinligt blister av PVC-aluminium innehållande 30, 60, 90 och 120 tabletter.

Blister av aluminium-aluminium innehållande 30, 60, 90 och 120 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37361

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.06.2020