

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abacavir/Lamivudin Mylan 600 mg/300 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää abakaviirihydrokloridia määrän, joka vastaa 600 mg:aa abakaviiria, ja 300 mg lamivudiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: paraoranssi (E110) 1,4 mg/tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Oranssi, mukailtu kapselinmallinen kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka mitat ovat 20,6 mm x 9,1 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”300” ja toisella puolen merkintä ”600”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Abacavir/Lamivudin Mylan on tarkoitettu ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) aiheuttaman infektion antiretroviraaliseen yhdistelmähoitoon aikuisille, nuorille ja vähintään 25 kg painaville lapsille (ks. kohdat 4.4 ja 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

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Aikuiset, nuoret ja vähintään 25 kg painavat lapset

Suosittelun Abacavir/Lamivudin Mylan -annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa.

Alle 25 kg painavat lapset

Abacavir/Lamivudin Mylan -tabletteja ei pidä antaa alle 25 kg painaville lapsille, koska kiinteän yhdistelmätabletin koostumuksen vuoksi annoksen pienentäminen ei ole mahdollista.

Abacavir/Lamivudin Mylan on kiinteä yhdistelmätabletti eikä sitä pidä määrätä potilaille, joille annosta voi olla tarpeen muuttaa. Erillisiä abakaviiri- tai lamivudiinivalmisteita on saatavana silloin, kun

jommankumman vaikuttavan aineen lopettaminen tai annoksen pienentäminen on aiheellista. Näissä tapauksissa pyydetään tutustumaan näiden valmisteiden valmisteyhteenvetoihin.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Yli 65-vuotiaista potilaista ei tällä hetkellä ole saatavilla farmakokineettisiä tietoja. Tässä ikäryhmässä suositellaan erityistä varovaisuutta johtuen ikääntymiseen liittyvistä muutoksista kuten alentuneesta munuaisten toiminnasta ja hematologisten parametrien muutoksista.

Munuaisten vajaatoiminta

Abacavir/Lamivudin Mylan -tabletteja ei suositella käytettäväksi potilaille, joiden glomerulussuodosnopeus on < 50 ml/min, koska tarvittavaa annoksen muutosta ei voida tehdä (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Abakaviiri metaboloituu pääasiassa maksassa. Potilaista, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole kliinistä tietoa ja sen vuoksi Abacavir/Lamivudin Mylan -tablettien käyttöä ei suositella, ellei sitä katsota välttämättömäksi. Potilaita, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh pistemäärä 5–6), on seurattava tarkoin mukaan lukien abakaviiripitoisuuksien seuranta plasmasta, jos mahdollista (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa alle 25 kg painavien lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta.

Abacavir/Lamivudin Mylan voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjään vatsaan.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Alla esitetään abakaviiriin ja lamivudiiniin liittyvät varoitukset ja varotoimet. Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmään ei liity muita erityisiä varoituksia tai varotoimia.

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.

Yliherkkyysoireet (ks. myös kohta 4.8.)

Abakaviiriin käyttöön liittyy yliherkkyysoireiden riski (ks. kohta 4.8). Yliherkkyysoireisiin liittyy tyypillisesti kuumetta ja/tai ihottumaa sekä muita oireita, jotka viittaavat monia elimiä/elinjärjestelmiä koskeviin vaikutuksiin. Abakaviiriin yhteydessä on todettu yliherkkyysoireita, joista jotkin ovat olleet hengenvaarallisia ja harvinaisissa tapauksissa johtaneet kuolemaan, ellei niitä ole hoidettu asianmukaisesti.

Abakaviiriin aiheuttamien yliherkkyysoireiden riski on suuri potilailla, joilla on todettu HLAB*5701-alleeli. Kuitenkin abakaviiriin aiheuttamia yliherkkyysoireita on raportoitu pienemmällä frekvenssillä myös potilailla, joilla ei ole tätä alleeliä.

Siksi seuraavia ohjeita tulee aina noudattaa:

- HLA-B*5701-status on aina dokumentoitava ennen hoidon aloittamista.
- Abacavir/Lamivudin Mylan -hoitoa ei saa koskaan aloittaa potilailla, joilla on todettu HLA-B*5701-alleeli eikä potilailla, joilla ei ole HLA-B*5701-alleeliä ja joilla on ollut epäilty yliherkkyysoireiden aiemman abakaviiriä sisältäneen hoidon aikana (esim. Ziagen, Trizivir, Triumeq).
- Abacavir/Lamivudin Mylan -hoito **on lopetettava välittömästi**, vaikka potilaalla ei olisi HLA-B*5701-alleeliä, jos epäillään yliherkkyysoireita. Viivästys Abacavir/Lamivudin Mylan -hoidon lopettamisessa yliherkkyyden puhjettua saattaa johtaa hengenvaaralliseen reaktioon.
- Jos Abacavir/Lamivudin Mylan -hoito on lopetettu epäillyn yliherkkyysoireiden vuoksi, **hoitoa Abacavir/Lamivudin Mylan -valmisteella tai millään muulla lääkevalmisteella, joka sisältää abakaviiriä** (esim. Ziagen, Trizivir, Triumeq) **ei saa koskaan aloittaa uudelleen**.
- Jos hoito abakaviiriä sisältävillä valmisteilla aloitetaan uudelleen epäillyn abakaviiriin aiheuttaman yliherkkyysoireiden jälkeen, oireet voivat palata nopeasti, muutamassa tunnissa. Yliherkkyysoireiden uusiutuessaan yleensä vaikeampi kuin ensimmäisellä kerralla, ja siihen voi liittyä hengenvaarallinen verenpaineen lasku ja kuolema.
- Epäillyn yliherkkyysoireiden saaneita potilaita kehoitetaan hävittämään käyttämättömät Abacavir/Lamivudin Mylan -tabletit, jotta vältetään abakaviiriin käytön uudelleenaloittaminen.
- **Abakaviiriyliherkkyysoireiden kliininen kuvaus**

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

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

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

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

apua (ks. kohta 4.8).

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 hoitosuositukseen. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava klinisen käytännön mukaisesti.

Pankreatiitti

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

Virologisen epäonnistumisen riski

- Kolmen NRTI:n yhdistelmä: On raportoitu, että hoito on usein epäonnistunut virologisesti ja resistenssiä on kehittynyt aikaisessa vaiheessa, kun abakaviiria ja lamivudiinia on annettu yhdessä tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kanssa kerran vuorokaudessa.
- Virologisen epäonnistumisen riski abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmää käytettäessä voi olla suurempi kuin muilla hoitovaihtoehdoilla (ks. kohta 5.1).

Maksasairaudet

Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on huomattava maksan toimintahäiriö. Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmää ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Potilailla, joilla on hoitoa aloitettaessa maksan toimintahäiriö, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, on enemmän häiriöitä maksan toiminnassa antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aikana, ja heitä pitää 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 suurentunut riski saada vaikeita ja hengenvaarallisia maksahaittavaikutuksia. Jos potilas saa samanaikaisesti antiviraalista hoitoa hepatiitti B- tai C -infektion hoitoon, ks. myös näiden tuotteiden valmisteyhteenvedot.

Jos lamivudiinia käytetään samanaikaisesti sekä HIV:n että hepatiitti B -infektion (HBV) hoitoon, lisätietoa lamivudiinin käytöstä hepatiitti B -infektion hoitoon on saatavilla sellaisten lamivudiinia sisältävien valmisteiden valmisteyhteenvedoista, joiden käyttöaihe on HBV.

Jos Abacavir/Lamivudin Mylan -hoito lopetetaan potilaalta, jolla on myös HBV, suositellaan sekä maksan toimintaa että HBV:n replikaatiota kuvaavien markkereiden säännöllistä seurantaa, koska lamivudiinin lopettaminen voi aiheuttaa akuutin hepatiitin pahenemisen (ks. sellaisten lamivudiinia sisältävien valmisteiden valmisteyhteenvedot, joiden käyttöaihe on HBV).

Mitokondrioiden toimintahäiriö *in utero* –altistuksen jälkeen

Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimmän käytettäessä stavudiinia, didanosiniä ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla vauvoilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä; nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoitoohjelmia. 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 antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville naisille äidistä lapseen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latenti 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 pneumonia (kutsutaan usein PCP.ksi). Kaikkia tulehdusoireita on seurattava ja tarvittaessa aloitettava 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 yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, suuri painoindeksi). Potilaita on neuvottavaa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Opportunisti-infektiot

Potilaille tulee korostaa, että abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmä tai mikään muukaan antiretroviraalinen hoito ei paranna HIV-infektiota ja että heille saattaa edelleen kehittyä opportunistisia infektioita ja muita HIV-infektion komplikaatioita. Sen vuoksi heidän tulisi pysyä sellaisen lääkärin tarkassa seurannassa, jolla on kokemusta HIV:hen liittyvien infektioiden hoidosta.

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 sydäninfarktirikin pientä kasvua. Kaiken kaikkiaan seurantaryhmistä ja satunnaistetuista tutkimuksista saatu tieto on jonkin verran ristiriitaista, joten syy-yhteyttä abakaviirihoidon ja sydäninfarktirikin välillä ei voida vahvistaa eikä osoittaa vääräksi. Mahdollisen riskin suurenemisen biologista mekanismia ei vielä tiedetä. Kun Abacavir/Lamivudin Mylania määrätään potilaalle, on tehtävä kaikki mahdollinen kaikkien vaikutettavissa olevien vaaratekijöiden (esim. tupakointi, korkea verenpaine ja hyperlipidemia) minimoimiseksi.

Yhteisvaikutukset

Abacavir/Lamivudin Mylania ei saa ottaa muiden lamivudiinia sisältävien tai emtricitabiinia sisältävien valmisteiden kanssa.

Lamivudiinin yhdistämistä kladribiiniin ei suositella (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Abacavir/Lamivudin Mylan sisältää paraoranssiasoväriainetta, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Abacavir/Lamivudin Mylan sisältää abakaviiria ja lamivudiinia, ja sen vuoksi kumpaankin erikseen liittyvät yhteisvaikutukset ovat mahdollisia myös Abacavir/Lamivudin Mylania käytettäessä. Kliiniset lääketutkimukset ovat osoittaneet, että abakaviirin ja lamivudiinin välillä ei ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Abakaviiri metaboloituu UDP-glukuronyylitransferaasien (UGT) ja alkoholidehydrogenaasin välityksellä; samanaikainen käyttö UGT-entsyymejä indusoivien tai estävien lääkeaineiden kanssa tai sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka eliminoiduvat alkoholidehydrogenaasin välityksellä, voi muuttaa abakaviirialtistusta. Lamivudiini erittyy munuaisten kautta. Lamivudiinin aktiivista erittymistä munuaisten kautta virtsaan välittää orgaaniset kationitransportterit (OCT:t). Lamivudiinin samanaikainen käyttö OCT:tä estävien lääkeaineiden kanssa voi lisätä lamivudiinialtistusta.

Sytokromi P450 -entsyymit (kuten CYP 3A4, CYP 2C9 tai CYP 2D6) eivät metaboloivat abakaviiria tai lamivudiinia merkittävästi, eivätkä abakaviiri ja lamivudiini estä tai indusoi tätä entsyymijärjestelmää. Sen vuoksi interaktioiden mahdollisuus antiretroviraalisten proteaasi-inhibiittorien, ei-nukleosidien ja muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, joita tärkeimmät P450-entsyymit metaboloivat, on vähäinen.

Abacavir/Lamivudin Mylania ei saa ottaa muiden lamivudiinia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.4). Alla olevaa luetteloa ei pidä pitää kattavana, mutta luetellut lääkeaineet edustavat tutkittuja lääkeryhmiä.

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutus Keskimääräinen geometrinen muutos (%) (mahdollinen mekanismi)	Yhteiskäyttöä koskeva suositus
ANTIRETROVIRAALISET LÄÄKKEET		
didanosiiini /abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annosten muuttaminen ei tarpeen.
didanosiiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
tsidovudiini/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
tsidovudiini/lamivudiini	lamivudiini: AUC ↔ tsidovudiini : AUC ↔	
tsidovudiini 300 mg kerta-annos lamivudiini 150 mg kerta-annos		
emtrisitabiini/lamivudiini		Samankaltaisuuden vuoksi Abacavir/Lamivudin Mylania ei saa antaa samanaikaisesti muiden sytidiinianalogien, kuten emtrisitabiinin, kanssa.

INFEKTIOLÄÄKKEET		
trimetopriimi/sulfametoksatsoli (sulfatrimetopriimi)/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Abacavir/Lamivudin Mylanin annosta ei ole tarpeen muuttaa. Kun yhteiskäyttö sulfatrimetopriimin kanssa on tarpeen, potilaiden kliinistä tilaa on seurattava. <i>Pneumocystis jiroveci</i> -pneumonian (PCP) ja toksoplasmoosin hoitoon käytettäviä suuria trimetopriimi/sulfametoksatsoli-annoksia ei ole tutkittu ja niitä tulisi välttää.
trimetopriimi/sulfametoksatsoli (sulfatrimetopriimi)/lamivudiini (160 mg/800 mg x 1 / vrk, 5 vrk ajan/300 mg kerta-annos)	lamivudiini: AUC ↑40 % trimetopriimi: AUC ↔ sulfametoksatsoli: AUC ↔ (orgaanisen kationikuljetusjärjestelmän esto)	
MYKOBAKTEERILÄÄKKEET		
rifampisiini/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Abakaviiripitoisuudet plasmassa voivat laskea jonkin verran UGT-induktion vuoksi.	Ei riittävästi tietoa annossuositusten antamiseen.
rifampisiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
EPILEPSIALÄÄKKEET		
fenobarbitaali/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Abakaviiripitoisuudet plasmassa voivat laskea jonkin verran UGT-induktion vuoksi.	Ei riittävästi tietoa annossuositusten antamiseen.
fenobarbitaali/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
fenytoiini/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Abakaviiripitoisuudet plasmassa voivat laskea jonkin verran UGT-induktion vuoksi.	Ei riittävästi tietoa annossuositusten antamiseen. Fenytoiinipitoisuuksia seurattava.
fenytoiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
ANTIHIISTAMIINIT (HISTAMIINI H2 -RESEPTORIN ANTAGONISTIT)		
ranitidiini/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annosten muuttaminen ei tarpeen.
ranitidiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kliinisesti merkitsevät yhteisvaikutukset epätodennäköisiä. Ranitidiini	

	eliminoituu vain osin munuaisten orgaanisen kationinkuljetusjärjestelmän kautta.	
simetidiini/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annosten muuttaminen ei tarpeen.
simetidiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kliinisesti merkitsevät yhteisvaikutukset epätodennäköisiä. Simetidiini eliminoituu vain osin munuaisten orgaanisen kationinkuljetusjärjestelmän kautta.	
SYTOTOKSISET AINEET		
kladribiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>In vitro</i> lamivudiini estää kladribiinin solunsisäistä fosforylaatiota, mikä johtaa mahdolliseen kladribiinin tehon alenemiseen käytettäessä yhdistelmää kliinisesti. Jotkut kliiniset löydökset myös viittaavat mahdolliseen yhteisvaikutukseen lamivudiinin ja kladribiinin välillä.	Lamivudiinin samanaikaista käyttöä kladribiinin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).
OPIOIDIT		
metadoni/abakaviiri (40–90 mg x 1 / vrk 14 vrk ajan /600 mg kerta-annos, sitten 600 mg x 2 / vrk 14 vrk ajan)	abakaviiri: AUC ↔ C _{max} ↓35% metadoni: CL/F ↑22%	Abacavir/Lamivudin Mylanin annosta ei ole tarpeen muuttaa. Suurimmalla osalla potilaista metadoniannosta ei todennäköisesti tarvitse muuttaa; joskus metadoniannos voidaan joutua titraamaan uudestaan.
metadoni/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
RETINOIDIT		
retinoidiyhdisteet (esim. isotretinoiini)/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Yhteisvaikutukset mahdollisia koska yhteinen eliminaatioreitti (alkoholidehydrogenaasi).	Ei riittävästi tietoa annossuositusten antamiseen.
retinoidiyhdisteet (esim. isotretinoiini)/lamivudiini Ei yhteisvaikutustutkimuksia.	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

SEKALAISET		
etanoli/abakaviiri (0,7 g/kg kerta-annos/600 mg kerta-annos)	abakaviiri: AUC ↑41 % etanoli: AUC ↔ (alkoholidehydrogenaasin esto)	Annosten muuttaminen ei tarpeen.
etanoli /lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
sorbitoliliuos (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ lamivudiini	lamivudiinioraaliliuoksen 300 mg kerta-annos lamivudiini: AUC ↓ 14 %, 32 %, 36 % C _{max} ↓ 28 %, 52 %, 55 %	Jos mahdollista, Abacavir/Lamivudin Mylanin ja sorbitolia tai muita osmoottisia polyalkoholeja tai monosakkaridialkoholeja (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli, maltitoli) sisältävien lääkevalmisteiden pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti on vältettävä. Jos pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti ei voida välttää, on harkittava tiheämpää HIV-1-virusmäärän seuranta.

Lyhenteet: ↑ = suureneminen; ↓ = pieneneminen; ↔ = ei merkitsevää muutosta; AUC = plasman lääkepitoisuus-aikakuvaajan alle jäävä pinta-ala; C_{max} = suurin havaittu pitoisuus; CL/F = suun kautta otetun lääkkeen puhdistuma.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Yleisohje on, että kun päätetään antiretroviraalisten lääkkeiden käytöstä HIV-infektion hoitoon raskaana oleville naisille ja sen kautta äidistä lapseen tapahtuvan HIV:n tarttumisen riskin pienentämiseen, on otettava huomioon sekä eläinkokeista saadut tiedot että raskaana olevista naisista oleva kliininen kokemus.

Abakaviirilla tehdyissä eläinkokeissa toksisia vaikutuksia on nähty rotan alkioilla ja sikiöillä, mutta ei kaneilla. Lamivudiinilla tehdyissä eläinkokeissa havaittiin varhaisia alkiokuolemia kaneilla, mutta ei rotilla (ks. kohta 5.3). Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän vaikuttavat aineet voivat estää solun DNA:n replikaatiota, ja abakaviirin on osoitettu olevan karsinogeeninen eläinmalleissa (ks. kohta 5.3). Näiden tietojen kliinistä merkitystä ei tiedetä. On osoitettu, että abakaviiri ja lamivudiini läpäisevät ihmisen istukan.

Abakaviirilla hoidettujen raskaana olevien naisten aineistossa yli 800:ssa ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneessa altistustapauksessa ja yli 1 000:ssa toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella tapahtuneessa altistustapauksessa ei löytynyt merkkejä abakaviirin aiheuttamista epämuodostumista tai vaikutuksista sikiöön/vastasyntyneeseen. Lamivudiinilla hoidettujen raskaana olevien naisten aineistossa yli 1 000:ssa ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneessa

altistustapauksessa ja yli 1 000:ssa toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella tapahtuneessa altistustapauksessa ei löytynyt merkkejä lamivudiinin aiheuttamista epämuodostumista tai vaikutuksista sikiöön/vastasyntyneeseen. Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän käytöstä raskauden aikana ei ole tietoja, mutta tämän aineiston perusteella epämuodostumien riski on ihmisillä epätodennäköinen.

Niiden potilaiden kohdalla, joilla on myös hepatiitti ja jotka saavat lamivudiinia sisältävää lääkettä, kuten Abacavir/Lamivudin Mylania, ja jotka tulevat raskaiksi, on huomioitava, että hepatiitti voi uusia, jos lamivudiinihoito lopetetaan.

Mitokondrioiden toimintahäiriö

Nukleosidi- ja nukleotidianalogien on osoitettu *in vitro* ja *in vivo* aiheuttavan eriasteisia mitokondriovaurioita. HIV-negatiivisilla vastasyntyneillä, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä (ks. kohta 4.4).

Imetys

Abakaviiri ja sen metaboliitit erittyvät imettävien rottien maitoon. Abakaviiri erittyy myös ihmisen rintamaitoon.

Yli 200:sta HIV:hen hoitoa saaneesta äiti–lapsi-parista saatujen tietojen perusteella lamivudiinin pitoisuudet HIV-hoitoa saaneiden äitien imetettyjen lasten seerumissa ovat hyvin pienet (< 4 %:n pitoisuus äidin seerumiin verrattuna) ja laskevat asteittain mittaamattomiin, kun imetetty pikkulapset saavuttavat 24 viikon iän. Abakaviirin ja lamivudiinin turvallisuudesta annettaessa alle 3 kuukauden ikäisille vauvoille ei ole saatavilla tietoja.

Suosittelaa, että välttääkseen HIV:n tarttumisen lapseen HIV-infektoituneet äidit eivät imetä lapsiaan missään olosuhteissa.

Hedelmällisyys

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että abakaviiri ja lamivudiini eivät vaikuta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. On ajateltava potilaan kliinistä tilaa ja abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän haittavaikutusprofiilia, kun arvioidaan potilaan kykyä ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmästä raportoidut haittavaikutukset olivat erillisten abakaviiri- ja lamivudiinivalmisteiden tunnettujen turvallisuusprofiilien mukaisia. Monien näiden haittavaikutusten osalta on epäselvää, liittyvätkö ne vaikuttavaan aineeseen, moniin muihin HIV-infektion hoidossa käytettyihin lääkkeisiin vai ovatko ne seurausta itse hoidettavasta taudista.

Monet jäljempänä taulukossa 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 (eythema multiforme), Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja

toksista epidermaalista nekrolyysiä, joissa ei voitu sulkea pois abakaviiryliherkkyyden mahdollisuutta. Tällaisissa tapauksissa abakaviiria sisältävä lääkehoito on lopetettava pysyvästi.

Haittavaikutustaulukko

Abakaviiriin tai lamivudiiniin ainakin mahdollisesti liittyvät haittavaikutukset luetellaan alla kohde-elimittäin ja esiintyvyyksiheksittään. Haittavaikutusten esiintyvyys 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 $< 1/10\ 000$).

Elinjärjestelmä	Abakaviiri	Lamivudiini
Veri ja imukudos		<i>melko harvinainen:</i> neutropenia ja anaemia (molemmat joskus vaikeita), trombosytopenia <i>hyvin harvinainen:</i> puhdas punasoluaplasia
Immuunijärjestelmä	<i>yleinen:</i> yliherkkyys	
Aineenvaihdunta ja ravitseemus	<i>yleinen:</i> anoreksia <i>hyvin harvinainen:</i> maitohappoasidoosi	<i>hyvin harvinainen:</i> maitohappoasidoosi
Hermosto	<i>yleinen:</i> päänsärky	<i>yleinen:</i> päänsärky, unettomuus. <i>hyvin harvinainen:</i> perifeeristä neuropatiaa (tai parestesiaa) on raportoitu joitakin tapauksia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		<i>yleinen:</i> yskä, nenäoireet
Ruoansulatuselimistö	<i>yleinen:</i> pahoinvointi, oksentelu, ripuli <i>harvinainen:</i> pankreatiittitapauksia on raportoitu, mutta syy-yhteys abakaviirihoitoon on epäselvä	<i>yleinen:</i> pahoinvointi, oksentelu, mahakivut tai krampit, ripuli <i>harvinainen:</i> seerumin amylaasiarvojen nousu. Pankreatiittitapauksia on raportoitu.
Maksa ja sappi		<i>melko harvinainen:</i> ohimeneviä maksa-arvojen (ASAT, ALAT) nousuja <i>harvinainen:</i> hepatiitti

Iho ja ihonalainen kudος	<i>yleinen:</i> ihottuma (ilman systeemisiä oireita) <i>hyvin harvinainen:</i> erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi	<i>yleinen:</i> ihottuma, alopesia <i>harvinainen:</i> angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos		<i>yleinen:</i> artralgia, lihasvaivat <i>harvinainen:</i> rabdomyolyysi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>yleinen:</i> kuume, letargia, väsymys	<i>yleinen:</i> väsymys, yleinen huonovointisuus, kuume

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Abakaviiriyliherkkyys

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

Lähes kaikilla potilailla, joille on kehittymässä yliherkkyysreaktio, 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 ruuansulatuskanavan oireet, hengitys- tai yleisoireet, kuten letargia ja yleinen huonovointisuus.

Iho **Ihottuma** (yleensä makulopapulaarista ihottumaa tai nokkosihottumaa)

Ruuansulatuskanava **Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu**, suun haavaumat

Hengitystiet **Hengenahdistus, yskä**, kurkkukipu, aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS), hengityksen vajaatoiminta

Sekalaiset **Kuume, letargia, yleinen huonovointisuus**, turvotus, lymfadenopatia, hypotensio, konjunktiviitti, anafylaksia

Neurologiset/psykiatriset **Päänsärky**, parestesia

Hematologiset Lymfopenia

Maksa/haima **Kohonneet maksa-arvot**, hepatiitti, maksan vajaatoiminta

Luusto ja lihakset **Lihassärky**, harvinaisena myolyysi, artralgia, kohonneet kreatiiniinikinaasiarvot

Urologia Kohonneet kreatiniiniarvot, munuaisten vajaatoiminta

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

Jos abakaviirihoito aloitetaan uudelleen abakaviirin aiheuttaman yliherkkyysoireen jälkeen, oireet palaavat nopeasti, muutamassa tunnissa. Yliherkkyysoireeseen 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 abakaviirihoitoa uudelleen ja joilla on ollut vain yksi keskeisistä yliherkkyysoireista (ks. edellä) ennen abakaviirihoitoa lopettamista, ja hyvin harvinaisissa tapauksissa niitä on havaittu myös potilailla, jotka ovat aloittaneet hoidon uudelleen ja joilla ei ole aiemmin ollut yliherkkyysoireita (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

Jos HIV-potilaalla on vaikea immuunivajaus antiretroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa aloitettaessa, hänelle voi kehittyä oireettomien tai piilevien opportunististen infektioiden aiheuttama tulehdusreaktio. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu immunorekonstituutioon liittyvinä. Niiden raportoitu ilmaantumisaika on kuitenkin vaihtelevampi, ja näitä tapahtumia voi esiintyä useita kuukausia hoidon alkamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi

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

Pediatriset potilaat

Päivittäisen kerta-annoksen käyttöä pediatrisille potilaille tukeva turvallisuustietokanta tulee ARROW-tutkimuksesta (COL105677), jossa 669 HIV-1-infektiota sairastavaa pediatria tutkittavaa (iältään 12 kuukaudesta ≤ 17 vuoteen) sai abakaviiriä ja lamivudiinia joko kerran tai kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 5.1). Tässä potilasryhmässä 104 HIV-1 infektiota sairastavaa vähintään 25 kg painavaa pediatria tutkittavaa sai abakaviiriä ja lamivudiinia kerran vuorokaudessa yhdistelmätablettina. Tutkittavilla lapsilla ei havaittu aikuisista poikkeavia turvallisuuteen liittyviä ongelmia annettaessa valmistetta kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa.

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

Abakaviirin tai lamivudiinin akuuttiin yliannostukseen ei ole havaittu liittyvän mitään erityisiä oireita tai löydöksiä haittavaikutuksissa lueteltujen oireiden ja löydösten lisäksi.

Jos potilas ottaa yliannoksen, häntä on seurattava toksisten oireiden varalta (ks. kohta 4.8) ja oireenmukaista hoitoa on annettava tarpeen mukaan. Koska lamivudiini on dialysoitavissa, jatkuvaa hemodialyysia voitaisiin käyttää yliannostuksen hoidossa; tätä ei kuitenkaan ole tutkittu. Ei tiedetä voidaanko abakaviirin poistumista lisätä peritoneaali- tai hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, HIV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeiden yhdistelmävalmisteet. ATC-koodi: J05AR02

Vaikutusmekanismi: Abakaviiri ja lamivudiini ovat nukleosidianalogisia käänteiskopioijan estäjiä ja potentteja, selektiivisiä HIV-1:n ja HIV-2:n (LAV2 ja EHO) replikaation inhibiittoreita. Sekä abakaviiri että lamivudiini metaboloituvat solunsisäisten kinaasien avulla asteittain vaikuttaviksi muodoikseen 5'-trifosfaateiksi (TP). Lamivudiini-TP ja karboviiri-TP (abakaviirin aktiivi trifosfaattimuoto) ovat HIV:n käänteiskopioijaentsyymien (RT) substraatteja ja kompetitiivisiä estäjiä. Niiden tärkeimmän antiviraalisen vaikutuksen saa kuitenkin aikaan monofosfaattimuodon asettuminen viruksen DNA-ketjuun, josta aiheutuu ketjun muodostumisen pysähtyminen. Abakaviiri- ja lamivudiinitrifosfaattien affiniteetti isäntäsolun DNA polymeraaseja kohtaan on huomattavasti vähäisempi.

Antagonistisia vaikutuksia ei havaittu *in vitro* lamivudiinin ja muiden antiretroviruslääkkeiden välillä (tutkitut lääkeaineet: didanosini, nevirapiini ja tsidovudiini). Abakaviirin antiviraalinen teho soluviljelmässä ei estynyt, kun sitä käytettiin yhdessä nukleosidianalogisten käänteiskopioijan estäjien (NRTI) didanosinin, emtrisitabiinin, stavudiinin, tenofoviirin tai tsidovudiinin, ei-nukleosidisen käänteiskopioijan estäjän (NNRTI) nevirapiinin, tai proteaasin estäjän (PI) amprenaviirin, kanssa.

In vitro antiviraalinen aktiivisuus

Sekä abakaviirin että lamivudiinin on osoitettu estävän sekä HIV:n laboratorio- että kliinisiä kantoja useissa eri solutyypeissä, mukaan lukien muunnetuissa T-solulinjoissa, monosyyteistä/makrofageista peräisin olevissa linjoissa ja aktivoitujen perifeeristen lymfosyyttien (PBL) viljelmässä sekä monosyyteissä/makrofageissa. Virusreplikaation 50 %:lla vaikuttava pitoisuus (EC₅₀) tai kasvun 50-prosenttiseen estoon tarvittava pitoisuus (IC₅₀) vaihtelivat virus- ja isäntäsolutyypeittäin.

Abakaviirin keskimääräinen EC₅₀ HIV-1_{IIIB}- ja HIV-1_{HXB2}-laboratoriokantoja vastaan oli välillä 1,4–5,8 mikrom. Lamivudiinin mediaani tai keskimääräiset EC₅₀-arvot HIV 1 -laboratoriokantoja vastaan olivat välillä 0,007–2,3 mikrom. Abakaviirin keskimääräiset EC₅₀-arvot HIV-2 (LAV2 ja EHO)-laboratoriokantoja vastaan oli välillä 1,57–7,5 mikrom ja lamivudiinin välillä 0,16–0,51 mikrom.

Abakaviirin EC₅₀-arvot HIV-1-ryhmän M alatyyppejä (A–G) vastaan olivat välillä 0,002–1,179 mikrom, ryhmän O alatyyppejä vastaan 0,022–1,21 mikrom ja HIV 2:n isolaatteja vastaan 0,024–0,49 mikrom. Lamivudiinin EC₅₀-arvon HIV-1:n alatyyppejä (A–G) vastaan oli välillä 0,001–0,170 mikrom, ryhmän O alatyyppejä vastaan 0,030–0,160 mikrom ja HIV-2-isolaatteja vastaan 0,002–0,120 mikrom perifeerisissä veren mononuklearisoluissa.

Hoidon alussa otettuja HIV-1-näytteitä potilailta, jotka eivät olleet saaneet antivirustiläkitystä ja joilla ei ollut resistenssiin liittyviä aminohapposubstituutioita, tutkittiin joko monisyklitellillä (Virco

AntivirogramTM) (n = 92 tutkimuksessa COL40263) tai kertasyklitestillä (Monogram Biosciences PhenoSenseTM) (n = 138 tutkimuksessa ESS30009). Näissä tutkimuksissa abakaviirin EC₅₀-arvojen mediaanit olivat 0,912 mikroM (jakauma 0,493–5,017 mikroM) ja 1,26 mikroM (jakauma 0,72–1,91 mikroM). Lamivudiinin EC₅₀-arvojen mediaanit olivat 0,429 mikroM (jakauma 0,200–2,007 mikroM) ja 2,38 mikroM (jakauma 1,37–3,68 mikroM).

Kolmessa tutkimuksessa potilailta, jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalihoitoa ja joilla oli HIV-1-ryhmän M ei-B alatyyppejä, saatujen näytteiden fenotyypikohtainen herkkyysanalyysi osoitti, että kaikki virukset olivat täysin herkkiä sekä abakaviirille että lamivudiinille. Näistä tutkimuksista ensimmäisessä oli 104 näytettä, joissa oli alatyyppejä A ja A1 (n = 26), C (n = 1), D (n = 66) sekä kiertäviä rekombinanttimuotoja (circulating recombinant forms (CRF)) AD (n = 9), CD (n = 1) sekä monimuotoinen alatyypin välinen rekombinantti cpx (n = 1). Toisessa tutkimuksessa oli 18 näytettä, joissa oli alatyyppejä G (n = 14) ja CRF_AG (n = 4) Nigeriasta. Kolmannessa tutkimuksessa oli kuusi näytettä (n = 4 CRF_AG, n = 1 A ja n = 1 määrittelemätön) Abidjanista (Norsunluurannikolta).

37 afrikkalaiselta ja aasialaiselta potilaalta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet hoitoa, saadut HIV-1-näytteet (CRF01_AE, n = 12; CRF02_AG, n = 12; ja alatyypin C tai CRF_AC, n = 13) olivat herkkiä abakaviirille (IC₅₀ < 2,5-kertainen) ja lamivudiinille (IC₅₀ < 3,0-kertainen), paitsi kaksi CRF02_AG-näytettä, joiden abakaviiri-IC₅₀-arvot olivat 2,9- ja 3,4-kertaiset. Tutkitut ryhmän O näytteet potilailta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antivirushoitoa, olivat erittäin herkkiä lamivudiinille.

Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän on osoitettu soluviljelmissä olevan ei-alatyypin B- ja HIV-2-kantoja vastaan antiviraalisesti yhtä tehokkaita kuin alatyypin B -kantoja vastaan.

Resistenssi

In vivo -resistenssi

Abakaviirille resistenttejä HIV-1-kantoja on valikoitunut *in vitro* villoista HIV-1 (HXB2) -viruskannoissa ja niihin liittyy määrättyjä genotyypimuutoksia RT-kodonialueella (kodonit M184V, K65R, L74V ja Y115). M184V-mutaation valikoituminen tapahtui ensin ja sai aikaan IC₅₀-arvon kaksinkertaistumisen. Jatketut siirrostukset suurenevista lääkepitoisuuksissa saivat aikaan kaksois-RT-mutanttien 65R/184V ja 74V/184V tai kolmois-RT-mutanttien 74V/115Y/184V valikoitumisen. Kaksi mutaatiota sai aikaan 7–8-kertaisen muutoksen abakaviiriherkkydessä. Yli 8-kertaiseen herkkyysmuutokseen tarvittiin kolmen mutaation yhdistelmä. Tsidovudiinille resistentin kliinisen RTMC-isolaatin siirrostus sai myös aikaan 184V-mutaatiota.

HIV-1:n lamivudiiniresistenssissä M184I tai vielä useammin M184V aminohappo muuttuu lähellä viruksen RT:n aktiivista kohtaa. HIV-1 (HXB2) -viruskannan siirrostus nousevissa lamivudiinipitoisuuksissa sai aikaan voimakkaasti (> 100 – > 500-kertaisesti) lamivudiiniresistenttejä viruksia, ja mutaatiot RTM184I tai V valikoituvat nopeasti. Villin HXB2:n IC₅₀ on 0,24–0,6 mikroM, kun taas M184V:tä sisältävän HXB2:n IC₅₀ on > 100–500 mikroM.

Antiviraalinen hoito genotyyppi-/fenotyypiresistenssin mukaan

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

M184V- tai M184I-variantteja syntyy HIV-1 infektoituneissa potilaissa, jotka saavat lamivudiinia sisältävää antiretroviraalista hoitoa.

Keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa useimmilta 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 %) (ks. alla oleva taulukko). Tsidovudiinin lisäämisen lääkeyhdistelmään on osoitettu vähentävän L74V:n ja K65R:n valikoitumista abakaviirihoidon aikana (tsidovudiinin kanssa: 0/40, ilman tsidovudiinia: 15/192, 8 %).

Hoito	abakaviiri + Combivir¹	abakaviiri + lamivudiini + NNRTI	abakaviiri + lamivudiini + PI (tai PI/ritonaviiri)	Yhteensä
potilasmäärä	282	1094	909	2285
hoito epäonnistui virologisesti (lkm)	43	90	158	306
hoidon aikana 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. Combivir 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 tymidiinianalogeja 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)

M184V- tai M184I-variantteja syntyy HIV-1-infektioituneissa potilaissa, jotka saavat lamivudiinia sisältävää antiretroviraalista hoitoa, ja niihin liittyy voimakas resistenssi lamivudiinille. *In vitro* -tieto tuntuisi viittaavan siihen, että lamivudiinia sisältävän lääkeyhdistelmän jatkamisella huolimatta M184V:n kehittymisestä voi olla edelleen antiretroviraalista vaikutusta (todennäköisesti virusten heikentyneen toimintakyvyn vuoksi). Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole vahvistettu. Onkin olemassa vain hyvin vähän kliinistä tietoa, eikä sen perusteella voida tehdä asiasta luotettavia johtopäätöksiä. Sellaisen NNRTI:n aloittaminen, jolle virukset ovat herkkiä, on joka tapauksessa suositeltavampaa kuin

lamivudiinihoidon jatkaminen. Sen vuoksi lamivudiinihoidon jatkamista M184V-mutaation ilmaantumisen huolimatta tulee harkita vain tapauksissa, joissa ei ole käytettävissä muita aktiiveja NRTI-lääkkeitä.

Kliinisissä isolaateissa potilailta, joilla oli hallitsematon virusreplikaatio ja jotka ovat aikaisemmin saaneet muita nukleosidistäjiä ja ovat niille resistenttejä, on havaittu kliinisesti merkittävää 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 logistinen regressiomalli (suhteutettuna alkutilanteen plasman HIV-1 RNA:n [vRNA:n], CD4+-solujen määrän, aikaisempien antiretroviraalisten lääkkeiden lukumäärän ja lääkityksen keston mukaan), osoitti, että kolmen tai useamman NRTI-resistenssiin liittyvän mutaation esiintyminen potilaalla liittyi heikentyneeseen vasteeseen viikon 4 kohdalla ($p = 0,015$) tai neljään tai useampaan mutaatioon viikon 24 kohdalla (mediaani) ($p \leq 0,012$). Lisäksi aminohappoyhdistelmän lisäys positioon 69 tai Q151M-mutaatio, jota havaitaan yleensä yhdessä A62V:n, V75I:n, F77L:n ja F116Y:n kanssa, saa aikaan voimakkaan abakaviiriresistenssin.

Alkutilanteen käänteiskopioijae nsyyminimutaatio	viikko 4 (n = 166)		
	n	mediaani vRNA-muutos (log ₁₀ kopiaita/ml)	osuus potilaista, joilla vRNA:ta < 400 kopiaita/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 %

Fenotyyppinen resistenssi ja ristiresistenssi

Fenotyyppinen resistenssi abakaviirille edellyttää M184V-mutaatiota ja vähintään yhtä muuta abakaviirin aiheuttamaa mutaatiota tai M184V:tä ja useita TAMEja. Fenotyyppinen 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. Yleisesti saatavilla olevien lääkkeiden genotyyppiresistenssiä tulkitsevien algoritmien ja kaupallisten herkkyystestien avulla on määritetty abakaviirille ja lamivudiinille erillisinä lääkeaineina raja-arvot, jotka ennakoivat, ovatko virukset herkkiä, osittain herkkiä vai resistenttejä. Arviot perustuvat joko suoraan herkkyysmäärittämiseen tai HIV-1:n fenotyyppin resistenssin määrittämiseen viruksen genotyypin perusteella. Abakaviirin ja lamivudiinin oikeaa käyttöä voidaan ohjeistaa käyttämällä nykyisin suositeltuja resistenssialgoritmeja.

Ristiresistenssi abakaviirin tai lamivudiinin ja muiden ryhmien antiretroviraalien, esim. proteaasiinhibiittorien tai ei-nukleosidisten käänteiskopioijan estäjien välillä on epätodennäköistä.

Kliininen kokemus

Kliininen kokemus abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän annosta kerran vuorokaudessa perustuu lähinnä neljään tutkimukseen potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiviraalihoitoa, CNA30021, EPZ104057 (HEAT-tutkimus), ACTG5202 ja CNA109586 (ASSERT-tutkimus) sekä kahteen tutkimukseen potilailla, jotka ovat saaneet aikaisempaa antiviraalihoitoa, CAL30001 ja ESS30008.

Potilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä

Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän antoa kerran vuorokaudessa tukee 48-viikkoa kestänyt kontrolloitu monikeskus-, kaksoissokkotutkimus (CNA30021), jossa oli 770 HIV-infektioitunutta aikuispotilasta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä. Potilaat olivat pääasiassa oireettomia HIV-potilaita (CDC luokka A). Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 600 mg abakaviiria (ABC) kerran vuorokaudessa tai 300 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä kerran vuorokaudessa annetun lamivudiinin 300 mg ja efavirensin 600 mg kanssa. Tulokset esitetään yhteenvedonomaaisesti alaryhmittäin alla olevassa taulukossa:

Hoidon teho tutkimuksessa CNA30021 viikon 48 kohdalla alkutilanteen HIV-1-RNA:n mukaan ja CD4-luokittain (ITTe TLOVR ART-naïivit potilaat)

	ABC x 1/vrk +3TC+EFV (n=384)	ABC x 2/vrk +3TC+EFV (n=386)
ITT-E-populaatio TLOVR-analyysi	Niiden potilaiden osuus, joilla HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	
kaikki potilaat	253/384 (66 %)	261/386 (68 %)
lähtötilanteen RNA-luokka < 100 000 kopiota/ml	141/217 (65 %)	145/217 (67 %)
lähtötilanteen RNA-luokka ≥ 100 000 kopiota/ml	112/167 (67 %)	116/169 (69 %)
lähtötilanteen CD4-luokka < 50	3/6 (50 %)	4/6 (67 %)
lähtötilanteen CD4-luokka 50–100	21/40 (53 %)	23/37 (62 %)
lähtötilanteen CD4-luokka 101–200	57/85 (67 %)	43/67 (64 %)
lähtötilanteen CD4-luokka 201–350	101/143 (71 %)	114/170 (67 %)
lähtötilanteen CD4-luokka > 350	71/109 (65 %)	76/105 (72 %)
HIV RNA väheni > 1 log tai < 50 kopiota/ml, kaikki potilaat	372/384 (97 %)	373/386 (97 %)

Kliinisesti hoito onnistui yhtä hyvin molemmissa hoitoryhmissä (hoitojen välisen eron piste-estimaatti: 1,7, 95 %:n luottamusväli -8,4, 4,9). Näistä tuloksista voidaan päätellä 95 %:n luottamusväillä, että todellinen ero on enintään 8,4 % kahdesti vuorokaudessa annon eduksi. Tämä mahdollinen ero on riittävän pieni, jotta voidaan päätellä, että kerran vuorokaudessa annettu abakaviiri ei ollut huonompi (non-inferiority) kuin kahdesti vuorokaudessa annettu.

Sekä valmistetta kerran vuorokaudessa että kahdesti vuorokaudessa saaneissa ryhmissä oli samanlainen pieni ryhmä potilaita (10 % ja 8 %), joilla hoito epäonnistui virologisesti (viruskuorma > 50 kopiota/ml). Pienessä genotyyppianalyysinäytteessä näytti olevan hieman enemmän NRTI:iin liittyviä mutaatioita valmistetta kerran vuorokaudessa saaneessa ryhmässä verrattuna valmistetta kahdesti vuorokaudessa saaneeseen ryhmään. Selviä johtopäätöksiä ei voitu tehdä, koska tästä tutkimuksesta saatu tieto oli vähäistä.

Joidenkin abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmällä tehtyjen vertailevien tutkimusten, ts. *HEAT*, *ACTG5202* ja *ASSERT*, tulokset ovat ristiriitaisia:

EPZ104057 (*HEAT*) oli satunnaistettu, plasebokontrolloitu, 96 viikkoa kestänyt kaksoissokkomonikeskustutkimus, jonka ensisijainen tarkoitus oli arvioida abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) ja tenofoviirin ja emtrisitabiinin yhdistelmän (TDF/FTC, 300 mg/200 mg) suhteellista tehoa, kun niitä molempia annettiin kerran vuorokaudessa lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (LPV/r 800 mg/200 mg) kanssa HIV-infektioituneille potilaille, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä. Ensimmäinen tehokkuusanalyysi tehtiin viikolla 48, ja tutkimusta jatkettiin viikolle 96. Analyysi osoitti, että abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmä ei ollut huonompi (non-inferiority) kuin tenofoviirin ja emtrisitabiinin yhdistelmä. Tulokset on koottu alla olevaan taulukkoon:

Virologinen vaste, plasman HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml

Intention to Treat (ITT) altistetut potilaat, M = F switch mukaan lukien

Virologinen vaste	ABC/3TC +LPV/r (N = 343)		TDF/FTC + LPV/r (N = 345)	
	viikko 48	viikko 96	viikko 48	viikko 96
kokonaisvaste (lähtötilanteen HIV-1 RNA:n mukaan)	231/343 (68 %)	205/343 (60 %)	232/345 (67 %)	200/345 (58 %)
vaste, kun lähtötilanteen HIV-1 RNA < 100 000 kopiota/ml	134/188 (71 %)	118/188 (63 %)	141/205 (69 %)	119/205 (58 %)
vaste, kun lähtötilanteen HIV-1 RNA > 100 000 kopiota/ml	97/155 (63 %)	87/155 (56 %)	91/140 (65 %)	81/140 (58 %)

Molemmissa hoitoryhmissä saatiin samanlainen virologinen vaste (hoitojen välisen eron piste-estimaatti viikon 48 kohdalla: 0,39 %, 95 %:n luottamusväli -6,63, 7,40).

ACTG5202-tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, vertaileva monikeskustutkimus, jossa potilaat saivat abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmää tai emtrisitabiinin ja tenofoviirin yhdistelmää yhdessä avoimesti joko efavirentsi- tai atatsanaviiri-ritonaviirihoidon kanssa. Potilaat olivat HIV-1-infektioituneita potilaita, jotka eivät olleet saaneet antiviraalista lääkitystä aikaisemmin. Potilaat ryhmiteltiin hoidon alussa plasman HIV-1 RNA:n tason mukaan ryhmiin < 100 000 ja ≥ 100 000 kopiota/ml.

ACTG5202-tutkimuksen välianalyysi paljasti, että abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmään liittyi tilastollisesti merkittävästi suurempi virologisen epäonnistumisen riski kuin emtrisitabiinin ja tenofoviirin

yhdistelmään (määritetty viruskuorma > 1 000 kopiota/ml viikon 16 kohdalla tai sen jälkeen ja ennen viikkoa 24 tai HIV-RNA-taso > 200 kopiota/ml viikon 24 kohdalla tai sen jälkeen) potilailla, joiden viruskuorma tutkimuksen alussa oli $\geq 100\,000$ kopiota/ml (arvioitu riskisuhde: 2,33, 95 %:n luottamusväli: 1,46, 3,72, $p=0,0003$). Tutkimuksen turvallisuutta valvonut ryhmä (Data Safety Monitoring Board, DSMB) suosittelee muuttamaan hoitoa tehossa havaittujen erojen vuoksi kaikilla niillä potilailla, joilla viruskuorma oli suuri. Potilaat, joiden viruskuorma oli pieni, jatkoivat sokkoutettuina tutkimuksessa.

Pienen viruskuorman potilaiden tietojen analyysi ei osoittanut eroa peruslääkkeinä olevien nukleosidien välillä niiden potilaiden osuudessa, joilla lääkitys ei ollut menettänyt virologista tehoaan viikon 96 kohdalla. Tulokset esitetään alla:

- 88,3 % ABC/3TC vs 90,3 % TDF/FTC, kun kolmantena lääkkeenä atatsanaviiri-ritonaviri-yhdistelmä, ero hoitojen välillä -2,0 % (95 %:n luottamusväli -7,5 %, 3,4 %)
- 87,4 % ABC/3TC vs 89,2 % TDF/FTC, kun kolmantena lääkkeenä efavirentsi, ero hoitojen välillä -1,8 % (95 %:n luottamusväli -7,5 %, 3,9 %).

CNA109586 (ASSERT-tutkimus) oli avoin satunnaistettu monikeskustutkimus, jossa verrattiin abakaviiri-/lamivudiini (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) -yhdistelmää ja tenofoviiri-emtrisitabiini (TDF/FTC, 300 mg/200 mg) -yhdistelmää, joita molempia annettiin kerran vuorokaudessa efavirentsin kanssa (EFV, 600 mg) aikuisille HIV1-potilaille, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä ja jotka olivat HLA-B*5701-negatiivisia. Virologiset tulokset esitetään alla olevassa taulukossa.

Virologinen vaste viikon 48 kohdalla Intention to Treat (ITT) altistetut potilaat < 50 kopiota/ml TLOVR

	ABC/3TC + EFV (N =192)	TDF/FTC + EFV (N =193)
kokonaisvaste	114/192 (59 %)	137/193 (71 %)
vaste, kun lähtötilanteen HIV-1 RNA < 100 000 kopiota/ml	61/95 (64 %)	62/83 (75 %)
vaste, kun lähtötilanteen HIV-1 RNA $\geq 100\,000$ kopiota/ml	53/97 (55 %)	75/110 (68 %)

Viikon 48 kohdalla virologinen vaste ABC/3TC-ryhmässä oli huonompi kuin TDF/FTC-ryhmässä (hoitojen välisen eron piste-estimaatti: 11,6 %, 95 %:n luottamusväli: 2,2, 21,1).

Potilaat, jotka ovat aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä

Kahden tutkimuksen, CAL30001 ja ESS30008, tulokset osoittivat, että abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmä kerran vuorokaudessa on virologisesti yhtä tehokas kuin abakaviiri 300 mg kahdesti vuorokaudessa + lamivudiini 300 mg kerran vuorokaudessa tai 150 mg kahdesti vuorokaudessa potilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä.

CAL30001-tutkimuksessa 182 aikaisemmin antiretroviraalista lääkitystä saanutta potilasta, joilla hoito oli epäonnistunut virologisesti, satunnaistettiin saamaan joko abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmää kerran vuorokaudessa tai 300 mg abakaviiria kahdesti vuorokaudessa ja 300 mg lamivudiinia kerran vuorokaudessa, molempia yhdessä tenofoviirin ja proteaasi-inhibiittorin tai ei-nukleosidisen

käänteiskopioijan estäjän kanssa 48 viikon ajan. HIV-1-RNA:n määrät pienenivät yhtä paljon mitattuna keskimääräisellä AUC:llä, josta on vähennetty alkutilanteen arvo, mikä osoittaa, että abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmää saanut ryhmä ei ollut huonompi kuin ryhmä, joka sai abakaviiria ja lamivudiinia kahdesti vuorokaudessa (AAUCMB, $-1,65 \log_{10}$ kopiota/ml ja $-1,83 \log_{10}$ kopiota/ml, 95 %:n luottamusväli -0,13, 0,38). Niiden potilaiden osuus, joilla oli viikon 48 kohdalla HIV-1-RNA:ta < 50 kopiota/ml (50 % ja 47 %) ja < 400 kopiota/ml (54 % ja 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.

ESS30008-tutkimuksessa 260 potilasta, jotka saavuttivat virologisen suppression ensi linjan hoitomallilla, jossa oli 300 mg abakaviiria ja 150 mg lamivudiinia kahdesti vuorokaudessa ja proteaasi-inhibiittori tai ei-nukleosidinen käänteiskopioijan estäjä, satunnaistettiin joko jatkamaan tätä hoitomallia tai vaihtamaan abakaviiria ja lamivudiinia sisältävään yhdistelmävalmisteseen yhdistettynä proteaasi-inhibiittoriin tai ei-nukleosidiseen käänteiskopioijan estäjään 48 viikon ajaksi. Tulokset viikon 48 kohdalla osoittavat, että abakaviiria ja lamivudiinia sisältävää yhdistelmävalmistetta saaneessa ryhmässä oli samanlainen (ei huonompi) virologinen tulos kuin ryhmässä, joka sai abakaviiria ja lamivudiinia; tulokset perustuivat niiden potilaiden suhteelliseen osuuteen, joilla HIV-1-RNA:n määrä oli < 50 kopiota/ml (90 % ja 85 %, 95 %:n luottamusväli -2,7, 13,5).

Myyntiluvan haltija ei ole selvittänyt abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmälle genotyypinherkkyyssasteikkoa (genotypic sensitivity score, GSS). Niiden potilaiden osuus aikaisemmin antiretroviraalista hoitoa saaneista potilaista CAL30001-tutkimuksessa, joiden HIV RNA oli < 50 kopiota/ml viikon 48 kohdalla genotyypinherkkyyssasteikolla optimoidun muun lääkehoidon kanssa (optimised background therapy, OBT), on taulukoitu. Tärkeimpien IAS-USA:n määrittämien mutaatioiden vaikutusta abakaviiriin tai lamivudiiniin sekä multi-NRTI-resistenssiin liittyvien mutaatioiden (lähtötilanteen mutaatioiden määrä) vaikutusta vasteeseen arvioitiin. GSS saatiin monogrammiraporteista, joissa herkkiä viruksia kuvattiin arvoilla 1–4 hoitoon kuuluvien lääkkeiden määrän perusteella, ja herkkyydeltään alentuneita viruksia kuvattiin arvolla 0. Genotyypinherkkyyssasteikkoja ei saatu kaikista potilaista lähtötilanteessa. CAL30001-tutkimuksen kerran vuorokaudessa ja kahdesti vuorokaudessa abakaviiria saavissa ryhmissä < 2 tai ≥ 2 GSS -arvoja saivat samanlaiset osuudet potilaista. Vastaavasti yhtä suurilla osuuksilla virusten määrä laski < 50 kopioon/ml viikkoon 48 mennessä.

Tutkimuksessa CAL30001 olevien potilaiden osuus, joilla oli < 50 kopiota/ml viikon 48 kohdalla ja joiden muu HIV-lääkitys on optimoitu genotyypinherkkyyssasteikon mukaan. Lisäksi potilaat on jaoteltu lähtötilanteen mutaatioiden lukumäärän mukaan.

	ABC/3TC FDC x 1/vrk (n=94)				ABC x 2/vrk +3TC x 1/vrk (n=88)
	mutaatioiden määrä lähtötilanteessa ¹				
GSS/OBT	kaikki	0–1	2–5	6+	kaikki
≤ 2	10/24 (42 %)	3/24 (13 %)	7/24 (29 %)	0	12/26 (46 %)
> 2	29/56 (52 %)	21/56 (38 %)	8/56 (14 %)	0	27/56 (48 %)
tunteamaton	8/14 (57 %)	6/14 (43 %)	2/14 (14 %)	0	2/6 (33 %)
kaikki	47/94 (50 %)	30/94 (32 %)	17/94 (18 %)	0	41/88 (47 %)

¹ Tärkeimmät IAS-USA määrittämät abakaviiri- tai lamivudiiniresistenssiin ja multi NRTI -resistenssiin liittyvät mutaatiot

Aiemmin antiretroviraalista hoitoa saamattomilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa CNA109586 (ASSERT) ja CNA30021 saatiin genotyyppitietoa vain osasta potilaista tutkimukseen osallistumiskelpoisuutta arvioitaessa tai tutkimuksen lähtötilanteessa tai kun hoidon katsottiin epäonnistuneen virologisesti. Potilaat, joista saatiin tiedot tutkimuksessa CNA30021, on taulukoitu alla, mutta tietoja on tulkittava varoen. Virusherkkyyssuokat määritettiin kunkin potilaan virusgenotyypille käyttäen ANRS 2009 HIV-1 -genotyyppilääkeresistenssialgoritmia. Jokainen lääke, jolle virus oli herkkä, sai 1 pisteen asteikolla, ja ne lääkkeet, joille ANRS algoritmi osoitti resistenssiä, saivat arvon 0.

Tutkimuksessa CNA30021 olevien potilaiden osuus, joilla oli < 50 kopiota/ml viikon 48 kohdalla ja joiden muu HIV-lääkitys on optimoitu genotyyppiherkkyyssuokan mukaan. Lisäksi potilaat on jaoteltu lähtötilanteen mutaatioiden lukumäärän mukaan.

	ABC x 1 /vrk + 3TC x 1 /vrk + EFV x 1 /vrk (N=384) mutaatioiden määrä lähtötilanteessa ¹				ABC x 2 /vrk + 3TC x 1 /vrk + EFV x 1 /vrk (N=386)
GSS/ OBT	kaikki	0–1	2–5	6+	kaikki
≤ 2	2/6 (33 %)	2/6 (33 %)	0	0	3/6 (50 %)
> 2	58/119 (49 %)	57/119 (48 %)	1/119 (< 1 %)	0	57/114 (50 %)
kaikki	60/125 (48 %)	59/125 (47 %)	1/125 (< 1 %)	0	60/120 (50 %)

¹ Tärkeimmät IAS-USA (joulukuun 2009) määrittämät abakaviiri- tai lamivudiiniresistenssiin liittyvät mutaatiot

Pediatriset potilaat

Hoito-ohjelmien vertailu kerran tai kahdesti vuorokaudessa annetun abakaviirin ja lamivudiinin välillä 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 (WHO) hoito-ohjeen painoryhmittäisten 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 saamaan abakaviiria ja lamivudiinia kerran vuorokaudessa vähintään 96 viikon ajan. Tässä ryhmässä 104 vähintään 25 kg painavaa potilasta sai 600 mg abakaviiria ja 300 mg lamivudiinia kerran vuorokaudessa abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmätablettina. Altistuksen mediaani oli 596 vuorokautta.

Tutkimukseen satunnaistettujen 669 tutkittavan (iältään 12 kuukaudesta ≤ 17 vuoteen) joukossa abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmää kerran vuorokaudessa saanut ryhmä oli vertailukelpoinen (non-inferior) kahdesti vuorokaudessa lääkkeitä saaneen ryhmän kanssa ensisijaisen päätetapahtuman < 80 kopiota/ml viikon 48 kohdalla ja viikon 96 kohdalla (toissijainen päätetapahtuma) etukäteen määritellyn -12 %:n vertailukelpoisuusmarginaalin puitteissa. Myös kaikki muut tutkitut kynnysarvot (< 200 kopiota/ml, < 400 kopiota/ml, < 1 000 kopiota/ml) olivat vertailukelpoisuusmarginaalin rajoissa. Valmistetta kerran vuorokaudessa ja kahdesti vuorokaudessa saaneiden ryhmien väliset alaryhmäkohtaiset heterogeenisyysanalyysit eivät osoittaneet sukupuolen, iän tai viruskuorman merkittävää vaikutusta satunnaistamisen aikaa. Analyysimenetelmästä riippumatta lopputulokset tukivat vertailukelpoisuutta (non-inferiority).

Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmää saaneilla 104 potilaalla (mukaan lukien 25–40 kg painavat potilaat) virusten määrän väheneminen oli samankaltaista.

5.2 Farmakokineetiikka

Abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmätabletin on osoitettu olevan bioekvivalentti erikseen annettavien lamivudiinin ja abakaviirin kanssa. Tämä osoitettiin vaihtovuoroisessa kerta-annosbioekvivalenssitutkimuksessa, jossa oli kolme eri annostusta: yhdistelmätabletti paastonneena, 2 x 300 mg abakaviiritablettia + 2 x 150 mg lamivudiinitablettia paastonneena, yhdistelmätabletti rasvaisen aterian jälkeen terveillä vapaaehtoisilla (n = 30). Paastonneilla ei ollut merkittäviä eroja imeytymisessä mitattuna AUC:lla ja kunkin aineen korkeimmalla huippupitoisuudella (C_{max}). Kun verrattiin ruokaa syöneitä ja paastonneita, havaittiin, että ruualla ei ollut merkittävää vaikutusta yhdistelmävalmisteeseen. Nämä tulokset osoittavat, että yhdistelmävalmiste voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Alla kuvataan lamivudiinin ja abakaviirin farmakokineettisiä ominaisuuksia.

Imeytyminen

Suun kautta otettu abakaviiri ja lamivudiini imeytyvät nopeasti ja hyvin maha-suolikanavasta. Suun kautta annetun abakaviirin absoluuttinen hyötyosuus on aikuisilla noin 83 % ja lamivudiinin noin 80–85 %. Abakaviirin korkeimmat pitoisuudet seerumissa (t_{max}) saavutetaan keskimäärin noin 1,5 tunnissa ja lamivudiinin keskimäärin 1,0 tunnissa. 600 mg:n abakaviirikerta-annoksen jälkeen keskimääräinen (CV) C_{max} on 4,26 mikrog/ml (28 %) ja keskimääräinen (CV) AUC_{∞} on 11,95 mikrog.h/ml (21 %). Toistuvasti seitsemän vuorokauden ajan suun kautta kerran vuorokaudessa annetun 300 mg:n lamivudiiniannoksen jälkeen keskimääräinen (CV) vakaan tilan C_{max} on 2,04 mikrog/ml (26 %) ja keskimääräinen (CV) AUC_{24} on 8,87 mikrog.h/ml (21 %).

Jakautuminen

Tutkimuksissa, joissa abakaviiria ja lamivudiinia annettiin laskimonsisäisesti, niiden keskimääräiset jakautumistilavuudet olivat 0,8 ja 1,3 l/kg. *In vitro* tutkimukset osoittavat, että terapeuttisilla annoksilla abakaviiri sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin vain vähän tai kohtalaisesti (n. 49 %). Lamivudiinin farmakokineetiikka on lineaarista terapeuttisilla annoksilla ja sen sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (alle 36 %) *in vitro*. Tämä osoittaa, että plasmaproteiineihin sitoutumiseen liittyvät yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ovat epätodennäköisiä.

Abakaviiri ja lamivudiini läpäisevät veri-aivoesteen ja kulkeutuvat aivo-selkäydinnesteeseen (CSF). Tutkimusten mukaan abakaviirin CSF/AUC plasmassa -suhde on 30–44 %. Mitatut huippupitoisuudet ovat 9-kertaisia verrattuna abakaviirin IC₅₀:een, joka oli 0,08 mikrog/ml tai 0,26 mikrom, kun abakaviiria annetaan 600 mg kahdesti vuorokaudessa. Lamivudiinin keskimääräinen CSF/seerumin pitoisuussuhde 2–4 tuntia oraalisen annostuksen jälkeen oli noin 12 %. Lamivudiinin pääsyistä keskushermostoon tai sen kliinisestä merkityksestä ei ole täsmällistä tietoa.

Biotransformaatio

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

Metaboloitumisen merkitys lamivudiinin eliminaatiossa on pieni. Lamivudiini erittyy pääosin munuaisten kautta muuttumattomana. Metaboliset yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä vähäisen maksametabolian (5–10 %) vuoksi.

Eliminaatio

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

Lamivudiinin eliminaation puoliintumisaika on 5–7 tuntia. Lamivudiinin keskimääräinen systeeminen puhdistuma on noin 0,32 l/h/kg etupäässä munuaispuhdistumana (>70 %) orgaanisten kationien kuljetusjärjestelmien kautta. Tutkimukset munuaistoiminnan häiriöistä kärsivillä potilailla osoittavat, että sillä on vaikutusta lamivudiinin eliminaatioon. Abacavir/Lamivudin Mylania ei suositella käytettäväksi potilaille, joiden glomerulussuodosnopeus on < 50 ml/min, koska tarvittavaa annoksen muutosta ei voida tehdä (ks. kohta 4.2).

Solunsisäinen farmakokinetiikka

Tutkimuksessa, johon osallistui 20 HIV-infektoitunutta potilasta, jotka saivat 300 mg abakaviiria kahdesti vuorokaudessa, joista vain yksi 300 mg annos otettiin ennen 24 tunnin näytteenottoaika, 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 käsittävissä crossover-tutkimuksessa solunsisäiset karboviiri-TP-altistukset olivat suurempia annettaessa abakaviiria 600 mg kerran vuorokaudessa ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max24,ss} + 99\%$ ja $C_{trough} + 18\%$) kuin annostuksella 300 mg kahdesti vuorokaudessa. Potilailla, jotka saivat 300 mg lamivudiinia kerran vuorokaudessa, lamivudiini-TP:n solunsisäinen terminaalinen puoliintumisaika pidentyi 16–19 tuntiin, kun lamivudiinin puoliintumisaika plasmassa oli 5–7 tuntia. 60 tervettä vapaaehtoista käsittävissä crossover-tutkimuksessa lamivudiini-TP:n solunsisäiset farmakokineettiset parametrit olivat samanlaiset ($AUC_{24,ss}$ ja $C_{max24,ss}$) tai alemmat ($C_{trough} - 24\%$) annostuksella 300 mg lamivudiinia kerran vuorokaudessa kuin annostuksella 150 mg kahdesti vuorokaudessa. Kaiken kaikkiaan nämä tiedot puoltavat annostusta 300 mg lamivudiinia ja 600 mg abakaviiria kerran vuorokaudessa HIV-infektoituneiden potilaiden hoitoon. Lisäksi tämän yhdistelmän teho ja turvallisuus kerran vuorokaudessa annettuna on osoitettu keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa (CNA30021 – ks. Kliininen kokemus).

Erytispotilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettiset tiedot on saatu erikseen abakaviirista ja lamivudiinista.

Abakaviiri metaboloituu pääosin maksassa. Abakaviirin farmakokinetiikkaa on tutkittu potilailla, joiden maksan toiminta on lievästi heikentynyt (Child-Pugh pistemäärä 5–6), jotka ovat saaneet 600 mg:n 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 %:n luottamusväli) 1,89-kertainen [1,32; 2,70] ja eliminaation puoliintumisaika oli 1,58-kertainen [1,22; 2,04]. Koska abakaviirialtistus potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, vaihtelee huomattavasti, ei voida antaa ehdottomia suosituksia siitä, miten annosta olisi pienennettävä näille potilaille.

Potilaista, joiden maksan toiminta on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt, saatu tieto osoittaa, että maksan toiminnan heikkenemisellä ei ole merkittävää vaikutusta lamivudiinin farmakokinetiikkaan.

Abakaviirista saadun tiedon perusteella Abacavir/Lamivudin Mylan -tabletteja ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokineettiset tiedot on saatu erikseen lamivudiinista ja abakaviirista. 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. Lamivudiinilla tehdyt tutkimukset osoittavat, että heikentyneestä puhdistumasta johtuen pitoisuudet plasmassa (AUC) ovat suurempia potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö. Abacavir/Lamivudin Mylania ei suositella käytettäväksi potilaille, joiden glomerulussuodosnopeus on < 50 ml/min, koska tarvittavaa annoksen muutosta ei voida tehdä.

Iäkkäät

Yli 65-vuotiaista potilaista ei ole farmakokineettistä tietoa.

Lapset

Abakaviiri imeytyy nopeasti ja hyvin oraalista annosmuodoista, kun sitä annetaan lapsille. Pediatriset farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet, että samaa kokonaisvuorokausiannosta käytettäessä abakaviirin anto kerran tai kahdesti vuorokaudessa tuottaa samankaltaisen AUC_{24:n} oraaliliuos- ja tablettiannosmuodoilla.

Lamivudiinin kokonaisyhyötyosuus (noin 58–66 %) oli pienempi ja vaihtelevampi alle 12-vuotiailla pediatriisilla potilailla. Tableteilla tehdyt pediatriset farmakokineettiset tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että samaa kokonaisvuorokausiannosta käytettäessä lamivudiinin anto kerran tai kahdesti vuorokaudessa tuottaa samankaltaisen AUC_{24:n}.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän vaikutuksista eläimiin ei ole tutkimustietoa lukuun ottamatta tietoja negatiivisesta *in vivo* rotan mikronukleustestistä.

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Abakaviiri ja lamivudiini eivät olleet mutageenisia bakteeritesteissä, mutta kuten muutkin nukleosidianalogit, ne estävät solujen DNA-replikaatiota *in vitro* nisäkästutkimuksissa, kuten hiiren lymfomakokeessa. Tulokset lamivudiinin ja abakaviirin yhdistelmän *in vivo* rotan mikronukleustestistä olivat negatiiviset.

Lamivudiini ei ole ollut genotoksinen *in vivo* tutkimuksissa, joissa pitoisuudet plasmassa olivat 40–50-kertaisia hoidollisiin pitoisuuksiin verrattuna. Abakaviirilla on jossain määrin potentiaalia aiheuttaa kromosomivaurioita sekä *in vitro* että *in vivo* korkeilla tutkimuspitoisuuksilla.

Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän karsinogeenista potentiaalia ei ole tutkittu. Rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaisissa tutkimuksissa lamivudiinilla ei ollut karsinogeenisia vaikutuksia. Hiirillä ja rotilla tehdyt, suun kautta annettua abakaviiria koskevat karsinogeenisuustutkimukset osoittivat malignien ja ei-malignien kasvainten ilmaantuvuuden lisääntymistä. Maligneja kasvaimia oli molempien eläinlajien urosten esinahkarauhasessa ja naaraiden häpykielirauhasessa sekä urosrottien kilpirauhasessa ja naarasrottien maksassa, virtsarakossa, imusolmukkeissa ja ihonalaisessa kerroksessa.

Suurin osa näistä kasvaimista oli suurinta abakaviiriannosta saaneilla hiirillä (330 mg/kg/vrk) ja rotilla (600 mg/kg/vrk). Poikkeuksena oli esinahkarauhasen kasvain, jossa annos hiirille oli 110 mg/kg/vrk. Systemiset altistukset, joilla hiirissä ja rotissa ei esiintynyt kasvaimia, olivat 3- ja 7-kertaiset verrattuna ihmisten systeemiseen altistukseen hoidon aikana. Vaikka näiden löydösten kliinistä merkitystä ei

tiedetä, nämä tiedot viittaavat siihen, että karsinogeenisuusriski ihmisille on pienempi kuin mahdollinen kliininen hyöty.

Toistuvien annosten toksisuus

Toksikologisissa tutkimuksissa abakaviirin havaittiin lisäävän rottien ja apinoiden maksan painoa. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä. Kliinisistä tutkimuksista saatu tieto ei osoita, että abakaviiri olisi maksatoksinen. Ihmisellä ei myöskään ole havaittu abakaviirin indusoivan omaa metaboliaansa eikä muiden maksan kautta metaboloituvien lääkkeiden metabolian induktiota.

Hiirillä ja rotilla, jotka olivat saaneet abakaviiria kahden vuoden ajan, todettiin lievää sydän lihasrappeumaa. Systeemiset altistukset olivat 7–24-kertaisia verrattuna oletettuihin systeemisiin altistuksiin ihmisellä. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty.

Lisääntymistoksisuus

Eläimillä tehdyt lisääntymistoksisuutta koskevat tutkimukset osoittavat, että lamivudiini ja abakaviiri läpäisevät istukan.

Lamivudiini ei ollut teratogeeninen eläinkokeissa, mutta oli viitteitä siitä, että se lisäisi varhaisia alkiokuolemia kaneilla suhteellisen vähäisillä systeemisillä altistuksilla, jotka ovat verrattavissa ihmisen altistuksiin. Vastaavaa vaikutusta ei havaittu rotilla edes suurilla systeemisillä altistuksilla.

Abakaviiri aiheutti kehittyville alkioille ja sikiöille toksisia vaikutuksia rotilla mutta ei kaneilla. Havaittuja vaikutuksia olivat sikiön alentunut paino, sikiön turvotus, luustomuutosten ja -epämuodostumien lisääntyminen, varhaisten sikiökuolemien ja kuolleena syntyneiden jälkeläisten määrien lisääntyminen. Tästä alkio-/sikiötoksisuudesta johtuen abakaviirin teratogeenisista ominaisuuksista ei voida tehdä johtopäätöksiä.

Rotilla tehty hedelmällisyystutkimus osoitti, että abakaviirilla ja lamivudiinilla ei ole vaikutusta uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

magnesiumstearaatti
mikrokiteinen selluloosa
krospovidoni (tyyppi A)
povidoni (K-30)
keltainen rautaoksidi (E172)

Tabletin kalvopäälly

hypromelloosi HPMC 2910 -3mPas
hypromelloosi HPMC 2910 -6mPas
titaanidioksidi (E171)
makrogoli 400,
polysorbaatti 80
paranoranssialumiinilakka (E110).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskootti)

30, 60 tai 90 tablettia läpinäkymättömässä valkoisessa (PVC/Aclar/Al tai PVC/PVDC/Al) läpipainopakkauksessa, 30x1 tablettia läpinäkymättömässä valkoisessa perforoidussa (PVC/Aclar/Al) kerta-annos läpipainopakkauksessa ja 30 tablettia valkoisessa (HDPE) purkissa, jossa on lapsiturvallinen polypropeenisoljuri ja induktiokuumennuksella saumattu tiiviste. Purkeissa on aktiivihilipussi (100 cc) tai aktiivihilipussi ja hapensitoja (120 cc), jotka sitovat purkissa olevaa kosteutta.

Kerrannaispakkaus, jossa on 60 (2 x 30) tai 90 (3 x 30) tablettia läpinäkymättömässä valkoisessa (PVC/Aclar/Al tai PVC/PVDC/Al) läpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
Box 23033
104 35 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

33010

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.10.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.1.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Abacavir/Lamivudin Mylan 600 mg/300 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller abakavirhydroklorid motsvarande 600 mg abakavir och 300 mg lamivudin.

Hjälpämne(n) med känd effekt: para-orange (E110) 1,4 mg per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Orange, modifierad kapselformad, bikonvex filmdragerad tablett (20,6 x 9,1 mm), märkt med ”300” på ena sidan och ”600” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Abacavir/Lamivudin Mylan är indicerat i antiretroviral kombinationsterapi för behandling av infektion med humant immunbristvirus (hiv) hos vuxna, ungdomar och barn som väger minst 25 kg (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Innan behandlingen med abakavir påbörjas, ska varje hiv-infekterad 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

Behandling ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av att behandla hivinfektioner.

Dosering

Vuxna, ungdomar och barn som väger minst 25 kg:

Den rekommenderade dosen av Abacavir/Lamivudin Mylan är 1 tablett dagligen.

Barn som väger mindre än 25 kg:

Abacavir/Lamivudin Mylan ska inte ges till barn som väger mindre än 25 kg eftersom tabletten innehåller en fast kombination som inte kan dosjusteras.

Abacavir/Lamivudin Mylan är en kombinationstablett och ska inte förskrivas till patienter som behöver dosjusteringar. Separata preparat med abakavir eller lamivudin finns tillgängliga för de fall där

utsättning eller dosjustering av en av de aktiva substanserna är indicerat. I dessa fall hänvisas förskrivare av läkemedlet till respektive läkemedels produktresumé.

Särskilda populationer

Äldre

För närvarande saknas farmakokinetiska data för patienter äldre än 65 år. Speciell försiktighet rekommenderas för denna åldersgrupp på grund av åldersrelaterade förändringar som försämrad njurfunktion och förändring av hematologiska parametrar.

Nedsatt njurfunktion

Abacavir/Lamivudin Mylan rekommenderas inte till patienter med kreatininclearance < 50 ml/min, eftersom en dosjustering inte kan göras (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Abacavir metaboliseras huvudsakligen via levern. Kliniska data saknas för patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion, därför rekommenderas inte behandling med Abacavir/Lamivudin Mylan till dessa patienter såvida inte detta bedömts som nödvändigt. Hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score 5-6) krävs noggrann uppföljning, inklusive övervakning av plasmakoncentrationen av abacavir (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten för abacavir/lamivudin för barn som väger mindre än 25 kg har inte fastställts. Tillgängliga data anges i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Oral användning.

Abacavir/Lamivudin Mylan kan tas med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Se avsnitt 4.4 och 4.8.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar och försiktighetsmått relevanta för abacavir och lamivudin är inkluderade i detta avsnitt. Det finns inga ytterligare försiktighetsmått och varningar för abacavir/lamivudin.

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.

Överkänslighetsreaktioner (se även avsnitt 4.8)

Abacavir 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 abacavir, 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 abacavir. Överkänslighetsreaktioner mot abacavir 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.
- Abacavir/Lamivudin Mylan 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. Ziagen, Trizivir, Triumeq).
- Abacavir/Lamivudin Mylan **måste sättas ut omedelbart**, även i frånvaro av HLA-B*5701-allelen, om en överkänslighetsreaktion misstänks. Dröjsmål med att sätta ut Abacavir/Lamivudin Mylan efter att överkänslighet har uppstått kan leda till en livshotande reaktion.
- Efter att Abacavir/Lamivudin Mylan har satts ut på grund av en misstänkt överkänslighetsreaktion får Abacavir/Lamivudin Mylan **eller något annat läkemedel som innehåller abakavir** (t.ex. Ziagen, Trizivir, Triumeq) **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 Abacavir/Lamivudin Mylan 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 mot abakavir 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 **leda 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 abakavir 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.

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 lamivudin och abakavir är osäkert.

Risk för virologisk svikt

- Trippel nukleosid terapi: virologisk svikt och resistensutveckling har rapporterats i stor omfattning tidigt i behandlingen när abakavir och lamivudin kombinerats med tenofoviridisoproxilfumarat vid behandling en gång dagligen.
- Risken för virologisk svikt kan vara högre med Abacavir/Lamivudin Mylan än med andra terapeutiska alternativ (se avsnitt 5.1).

Leversjukdom

Säkerhet och effekt av abakavir/lamivudin har inte fastställts hos patienter med signifikant leverpåverkan. Abakavir/lamivudin rekommenderas inte till patienter med måttlig eller gravt nedsatt leverfunktion (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-virus

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

Om lamivudin används samtidigt för behandling av hiv och hepatit B-virus (HBV), se vidare information gällande användningen av lamivudin för behandling av hepatit B-infektion i produktresumén för läkemedel som innehåller lamivudin och som är indicerade för behandling av HBV.

Om behandlingen med Abacavir/Lamivudin Mylan avbryts hos patienter som samtidigt är infekterade med HBV rekommenderas att laboratorieprover tas på såväl leverfunktion som markörer för HBV-replikation, eftersom utsättning av lamivudin kan resultera i akut exacerbation av hepatit (se produktresumén för läkemedel som innehåller lamivudin och som är indicerade för behandling av HBV).

Mitokondriell dysfunktion efter exponering *in utero*

Nukleosid- och nukleotidanaloger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Det finns rapporter om mitokondriell dysfunktion hos hivnegativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller efter födelsen; dessa har främst avsett behandling med regimer innehållande zidovudin. De huvudsakliga biverkningarna som rapporterats är hematologiska störningar (anemi, neutropeni) och metabola störningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Några sent upptäckta neurologiska störningar har rapporterats som sällsynta (ökad muskelspänning, konvulsioner, onormalt beteende). Om sådana neurologiska störningar är övergående eller kvarstående är för närvarande okänt. Dessa fynd ska övervägas för alla barn som exponeras *in utero* för nukleosid- och nukleotidanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte nuvarande nationella rekommendationer att ge antiretroviral behandling till gravida kvinnor för att förhindra överföring av hiv till barnet.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART), 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 cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (ofta kallad PCP). Varje

symtom 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 hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för CART. Patienter ska rådats att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Opportunistiska infektioner

Patienter ska informeras om att abakavir/lamivudin eller annan antiretroviral behandling inte botar hiv-infektionen utan de kan trots behandlingen fortsätta att utveckla opportunistiska infektioner eller andra komplikationer till hiv-infektionen. Det kliniska förloppet ska därför noggrant kontrolleras av läkare med erfarenhet av att behandla dessa infektioner och komplikationer.

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 Abacavir/Lamivudin Mylan ska åtgärder vidtas för att försöka minimera alla påverkbara riskfaktorer (t.ex. rökning, hypertension och hyperlipidemi).

Läkemedelsinteraktioner

Abacavir/Lamivudin Mylan ska inte användas tillsammans med andra läkemedel som innehåller lamivudin eller emtricitabin.

Kombinationen lamivudin och kladrivin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

Abacavir/Lamivudin Mylan innehåller azofärgämnet para-orange som kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Abacavir/Lamivudin Mylan innehåller abakavir och lamivudin och därför är alla tidigare observerade interaktioner för respektive substans relevanta även för Abacavir/Lamivudin Mylan. Kliniska studier har visat att det inte finns några kliniskt relevanta interaktioner mellan abakavir och lamivudin.

Abakavir metaboliseras via UDP-glukuronyltransferas (UGT)-enzymer och alkoholdehydrogenas; samtidig administrering med inducerare eller hämmare av UGT-enzymer eller med substanser som elimineras via alkoholdehydrogenas kan påverka exponeringen av abakavir. Lamivudin elimineras renalt. Aktiv renal sekretion av lamivudin i urinen medieras genom organiska katjontransportörer (OCT); samtidig administrering av lamivudin och hämmare av OCT kan öka exponeringen av lamivudin.

Abakavir och lamivudin metaboliseras inte till någon betydande grad via P450-enzymer (såsom CYP 3A4, CYP 2C9 eller CYP 2D6). De hämmar eller inducerar inte heller detta enzymssystem. Således är

riskerna därför lita för interaktioner med antiretrovirala proteashämmare, icke-nukleosider eller andra läkemedel som metaboliseras via de viktigaste P450-enzymerna.

Abacavir/Lamivudin Mylan ska inte användas tillsammans med andra läkemedel som innehåller lamivudin (se avsnitt 4.4).

Listan nedan ska inte ses som fullständig, men är representativ för de studerade klasserna.

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering
ANTIRETROVIRALA LÄKEMEDEL		
didanosin/abakavir	Interaktionen är inte studerad.	Ingen dosjustering är nödvändig.
didanosin/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	
zidovudin/abakavir	Interaktionen är inte studerad.	
zidovudin/lamivudin zidovudin 300 mg som engångsdos lamivudin 150 mg som engångsdos	lamivudin: AUC ↔ zidovudin: AUC ↔	
emtricitabin/lamivudin		På grund av likheter ska Abacavir/Lamivudin Mylan inte administreras samtidigt med andra cytidinanaloger, såsom emtricitabin.
LÄKEMEDEL MOT INFEKTIONER		
trimetoprim/sulfametoxazol (co-trimoxazol)/abakavir	Interaktionen är inte studerad.	Ingen dosjustering av Abacavir/Lamivudin Mylan är nödvändig.
trimetoprim/sulfametoxazol (co-trimoxazol)/lamivudin (160 mg/800 mg en gång dagligen i 5 dagar/300 mg som engångsdos)	lamivudin: AUC ↑40% trimetoprim: AUC ↔ sulfametoxazol: AUC ↔ (hämmning av organiska katjontransportörer)	Vid samtidig administrering med co-trimoxazol är det befogat att patienten står under klinisk övervakning. Höga doser av trimetoprim/sulfametoxazol som används vid behandling av <i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumoni (PCP) och toxoplasmos har inte undersökts och ska undvikas.
MEDEL MOT MYKOBAKTERIER		
rifampicin/abakavir	Interaktionen är inte studerad.	Otillräckliga data för att kunna

	Risk för något minskade plasmakoncentrationer av abakavir genom UGT induktion.	rekommendera dosjustering.
rifampicin/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	
ANTIEPILEPTIKA		
fenobarbital/abakavir	Interaktionen är inte studerad. Risk för något minskade plasmakoncentrationer av abakavir genom UGT induktion.	Otillräckliga data för att kunna rekommendera dosjustering.
fenobarbital/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	
fenytoin/abakavir	Interaktionen är inte studerad. Risk för något minskade plasmakoncentrationer av abakavir genom UGT induktion.	Otillräckliga data för att kunna rekommendera dosjustering. Övervakning av fenytoinkoncentrationerna.
fenytoin/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	
ANTIISTAMINER (HISTAMIN H2-RECEPTORANTAGONISTER)		
ranitidin/abakavir	Interaktionen är inte studerad.	Ingen dosjustering är nödvändig.
ranitidin/lamivudin	Interaktionen är inte studerad. Troligen ingen klinisk signifikant interaktion. Ranitidin elimineras endast delvis via det renala organiska katjontransportsystemet.	
cimetidin/abakavir	Interaktionen är inte studerad.	Ingen dosjustering är nödvändig.
cimetidin/lamivudin	Interaktionen är inte studerad. Troligen ingen klinisk signifikant interaktion. Cimetidin elimineras endast delvis via det renala organiska katjontransportsystemet.	
CYTOSTATIKA		
kladribin/lamivudin	Interaktionen är inte studerad. Lamivudin hämmar intracellulär fosforylering av kladribin <i>in vitro</i> , vilket leder till en potentiell risk för behandlingssvikt av kladribin om de kombineras i kliniska	Därför rekommenderas inte samtidig användning av lamivudin med kladribin (se avsnitt4.4).

	sammanhang. Vissa kliniska resultat stöder också en potentiell interaktion mellan lamivudin och kladribin.	
OPIOIDER		
metadon/abakavir (40 till 90 mg en gång dagligen i 14 dagar/600 mg som engångsdos, därefter 600 mg två gånger dagligen i 14 dagar)	abakavir: AUC ↔ C _{max} ↓35% metadon: CL/F ↑22%	Ingen dosjustering av Abacavir/Lamivudin Mylan är nödvändig. Dosjustering av metadon är ej nödvändig för de flesta patienter; för vissa kan en återinställning av metadon behövas.
metadon/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	
RETINOIDER		
retinoidinnehållande läkemedel (t.ex. isotretinoin) /abakavir	Interaktionen är inte studerad. Möjlig interaktion eftersom läkemedlen delar eliminationsväg via alkoholdehydrogenas.	Otillräckliga data finns för att kunna rekommendera dosjustering.
retinoidinnehållande läkemedel (t.ex. isotretinoin) /lamivudin Inga interaktionsstudier har gjorts.	Interaktionen är inte studerad.	
DIVERSE		
etanol/abakavir (0,7 g/kg som engångsdos/600 mg som engångsdos)	abakavir: AUC ↑41% etanol: AUC ↔ (hämmning av alkoholdehydrogenas)	Ingen dosjustering är nödvändig.
etanol/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	
Sorbitollösning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	Enstaka dos lamivudin oral lösning 300 mg lamivudin: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%; 55%	Undvik, om möjligt, kontinuerlig samtidig administrering av Abacavir/Lamivudin Mylan och läkemedel innehållande sorbitol eller andra osmotiskt aktiva polyalkoholer eller monosackaridalkoholer (t.ex. xylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Överväg mer frekvent övervakning av hiv-1 virusmängd om kontinuerlig samtidig administrering inte kan undvikas.

Förkortningar: ↑ = ökar; ↓ = minskar; ↔ = ingen signifikant förändring; AUC = ytan under kurvan koncentration mot tid; C_{max} = observerad maxkoncentration; CL/F = skenbar oralt clearance

Pediatrik population

Interaktionsstudier har enbart genomförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Som en allmän regel vid beslut om användning av antiretrovirala läkemedel för behandling av hiv-infektion hos gravida kvinnor, och följdaktig minskning av risk för hiv-överföring till det nyfödda barnet, ska hänsyn tas till både djurdata och klinisk erfarenhet från gravida kvinnor.

Djurstudier med abakavir visade embryo- och fostertoxicitet hos råtta, men inte hos kanin. Djurstudier med lamivudin visade en ökning av tidig embryonal död hos kanin men inte hos råtta (se avsnitt 5.3). De aktiva ämnena i abakavir/lamivudin kan hämma cellulär DNA-replikation och abakavir har visats vara karcinogen i djurstudier (se avsnitt 5.3). Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd. Abakavir och lamivudin har visats passera placentan hos människa.

Data från mer än 800 exponeringar under första trimestern och från mer än 1 000 exponeringar under andra och tredje trimestern visar inte på några missbildande och fetala/neonatala effekter av abakavir hos gravida kvinnor behandlade med abakavir. Data från mer än 1 000 exponeringar under första trimestern och från mer än 1 000 exponeringar under andra och tredje trimestern visar inte på några missbildande och foster/neonatala effekter av lamivudin hos gravida kvinnor. Data saknas om användning av abakavir/lamivudin hos gravida, baserat på ovanstående data är dock risken för missbildning hos människa osannolik.

För patienter med samtidig hepatitinfektion som behandlas med läkemedel som innehåller lamivudin såsom Abacavir/Lamivudin Mylan och därefter blir gravida, bör man överväga risken av återkommande hepatit vid utsättande av lamivudine.

Mitokondriell dysfunktion

Nukleosid- och nukleotidanaloger har *in vitro* och *in vivo* visats orsaka en varierande grad av mitokondriell skada. Det finns rapporter om mitokondriell dysfunktion hos HIV-negativa barn som exponerats *in utero* och/eller efter födelsen för nukleosidanaloger (se avsnitt 4.4).

Amning

Abakavir och dess metaboliter utsöndras i mjölken hos lakterande råttor. Abakavir utsöndras också i modersmjölk hos människa.

Baserat på mer än 200 moder/barn-par som behandlats för hiv, är serumkoncentrationerna av lamivudin hos de ammade barnen till mödrar som behandlats för hiv väldigt låga (< 4 % av moderns serumkoncentrationer) och successivt minskande till omätbara nivåer när de ammade barnen når 24 veckors ålder. Det saknas säkerhetsdata för administrering av abakavir och lamivudin till barn under tre månader.

Det rekommenderas att hiv-infekterade mödrar inte under några omständigheter ammar sina spädbarn, detta för att undvika överföring av hivsmitta.

Fertilitet

Studier på djur har visat att varken abakavir eller lamivudin har någon påverkan på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts rörande påverkan på förmågan att köra bil eller sköta maskiner. Patientens kliniska status samt biverkningsprofilen för abakavir/lamivudin bör beaktas vid en bedömning av patientens förmåga att framföra fordon eller sköta maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De biverkningar som rapporterats för abakavir/lamivudin överensstämmer med de kända säkerhetsprofilerna för abakavir och lamivudin givet som separata läkemedel. För många av dessa biverkningar är det svårt att avgöra om de är relaterade till någon av de aktiva substanserna, till något annat av de många läkemedel som används för behandling av hiv-infektion eller till den underliggande sjukdomen i sig.

Många av biverkningarna som redovisas i tabellen nedan är vanligt förekommande (illamående, kräkningar, diarré, feber, letargi, hudutslag) 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.

Tabell över biverkningar

De biverkningar som åtminstone anses möjligt relaterade till abakavir eller lamivudin är listade efter organsystem och frekvens. Frekvenserna är definierade enligt följande: mycket vanliga (> 1/10), vanliga (> 1/100, < 1/10), mindre vanliga (> 1/1 000, < 1/100), sällsynta (> 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000).

Organsystem	Abakavir	Lamivudin
Blodet och lymfsystemet		<i>Mindre vanliga:</i> Neutropeni och anemi (båda ibland allvarliga), trombocytopeni <i>Mycket sällsynta:</i> Pure red cell aplasia
Immunsystemet	<i>Vanliga:</i> Överkänslighet	
Metabolism och nutrition	<i>Vanliga:</i> anorexia <i>Mycket sällsynta:</i> Laktacidosis	<i>Mycket sällsynta:</i> Laktacidosis
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Vanliga:</i> Huvudvärk	<i>Vanliga:</i> Huvudvärk, sömnlöshet. <i>Mycket sällsynta:</i> Fall av perifer neuropati (eller parestesier) har rapporterats
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		<i>Vanliga:</i> Hosta, symtom från näsan

Mag-tarmkanalen	<i>Vanliga:</i> Illamående, kräkningar, diarré <i>Sällsynta:</i> Pankreatit har rapporterats, men orsakssambandet med abakavirbehandling är osäkert	<i>Vanliga:</i> Illamående, kräkningar, smärtor eller kramp i buken, diarré. <i>Sällsynta:</i> Stegringar av amylas i serum. Fall av pankreatit har rapporterats.
Lever och gallvägar		<i>Mindre vanliga:</i> Övergående stegringar av leverenzymmer (ASAT, ALAT). <i>Sällsynta:</i> Hepatit
Hud och subkutan vävnad	<i>Vanliga:</i> Utslag (utan systemiska symtom) <i>Mycket sällsynta:</i> erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys	<i>Vanliga:</i> Utslag, alopeci <i>Sällsynta:</i> Angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv		<i>Vanliga:</i> Artralgi, muskelproblem. <i>Sällsynta:</i> Rabdomyolys
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Vanliga:</i> Feber, letargi, trötthet.	<i>Vanliga:</i> Trötthet, sjukdomskänsla, feber.

Beskrivning av ett urval biverkningar

Överkänslighet 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 en 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

<i>Övrigt</i>	Feber, letargi, allmän sjukdomskänsla , ödem, lymfadenopati, hypotension, konjunktivit, anafylaxi
<i>Neurologi/psykiatri</i>	Huvudvärk , parestesi
<i>Blod</i>	Lymfopeni
<i>Lever/pankreas</i>	Förhöjda levervärden , hepatit, leversvikt
<i>Muskel/skelett</i>	Myalgi , myolys (sällsynt), artralgi, förhöjt kreatinfosfokinas
<i>Urologi</i>	Förhöjt kreatinin, njursvikt

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 hiv-infekterade 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).

Pediatrik population

Säkerhetsdatabasen som stöder dosering en gång dagligen till pediatrika patienter är hämtad från studien ARROW (COL105677) i vilken 669 hiv-1-infekterade pediatrika försökspersoner (från 12 månader till ≤17 års ålder) fick abakavir och lamivudin antingen en eller två gånger dagligen (se avsnitt 5.1). I denna population fick 104 hiv-1-infekterade pediatrika försökspersoner som vägde minst 25 kg abakavir och lamivudin som abakavir/lamivudin en gång dagligen. Jämfört med vuxna har inga ytterligare säkerhetsproblem identifierats hos pediatrika patienter som fått antingen en eller två dagliga doser.

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

Inga specifika symtom eller tecken har identifierats efter akut överdosering med abakavir eller lamivudin, förutom de som är listade som biverkningar.

Om överdosering inträffar ska patienten övervakas avseende tecken på toxicitet och symptomatisk terapi ges vid behov (se avsnitt 4.8). Eftersom lamivudin är dialyserbart kan kontinuerlig hemodialys användas som behandling vid överdosering, även om detta inte har studerats. Det är inte känt om abakavir kan elimineras via peritonealdialys eller hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, virushämmande medel mot hiv-infektioner, kombinationer, ATC-kod: J05AR02

Verkningsmekanism: Abakavir och lamivudin är NRTIs och är potenta selektiva hämmare av hiv-1 och hiv-2 (LAV2 och EHO) replikation. Både abakavir och lamivudin metaboliseras sekventiellt av intracellulärt kinas till respektive 5'-trifosfat (TP), som är de aktiva metaboliterna. Lamivudin-TP och carbovir-TP (den aktiva trifosfatformen av abakavir) är substrat för kompetitiv hämning av hivomvänt transkriptas (RT). Abakavir och lamivudins huvudsakliga antivirala aktivitet sker genom inkorporering av monofosfatformen in i den virala DNA-kedjan vilket resulterar i kedjebrott. Abakavir och lamivudin visar signifikant lägre affinitet för värdcellernas DNA-polymeraser.

Inga antagonistiska effekter *in vitro* sågs vid användning av lamivudin och andra antiretrovirala medel (testade: didanosin, nevirapin och zidovudin). Ingen antagonism mot abakavirs antivirala effekt i cellodling observerades vid kombination med nukleosidanalogerna (NRTI) didanosin, emtricitabin, stavudin, tenofovir eller zidovudin, icke-nukleosidanalogen (NNRTI) nevirapin, eller proteashämmaren (PI) amprenavir.

Antiviral aktivitet in vitro

Både abakavir och lamivudin har visats kunna hämma replikationen av laboriestammar och kliniska isolat av hiv i ett antal olika celltyper. Dessa celltyper innefattar transformerade T-cellinjer, cellinjer deriverade från monocytter/makrofager och primärkulturer av aktiverade perifera blodlymfocyter (PBL) och monocytter/makrofager. Den läkemedelskoncentration där effekt på virusreplikationen uppnås med 50 % (EC_{50}) eller den koncentration som krävs för att hämma virusreplikationen med 50 % (IC_{50}) varierar mellan virus och värdcellstyp.

EC_{50} medelvärde för abakavir mot laboriestammar av hiv-1IIIIB och hiv-1HXB2 sträckte sig från 1,4 till 5,8 μ M. EC_{50} median eller medelvärde för lamivudin mot laboriestammar av hiv-1 sträckte sig från 0,007 till 2,3 μ M. EC_{50} -medelvärde mot laboriestammar av hiv-2 (LAV2 och EHO) sträckte sig från 1,57 till 7,5 μ M för abakavir och från 0,16 till 0,51 μ M för lamivudin.

EC_{50} medelvärde för abakavir mot hiv-1 grupp M subtyperna (A-G) sträckte sig från 0,002 till 1,179 μ M, mot grupp O från 0,022 till 1,21 μ M och mot hiv-2 isolat från 0,024 till 0,49 μ M. För lamivudin sträckte sig EC_{50} -värdet mot hiv-1 subtyperna (A-G) från 0,001 till 0,170 μ M, mot grupp O

från 0,030 till 0,160 µM och mot hiv-2 isolat från 0,002 till 0,120 µM i perifera mononukleära celler i blod.

Baseline hiv-1-prover, från behandlingsnaiva patienter som inte har utvecklat resistens associerad med aminosyrasubstitution har utvärderats med ”multi cycle”-testet Viro AntivirogramTM (n=92 från COL40263) eller ”single cycle”-testet Monogram Bioscience PhenoSenseTM (n=138 från ESS30009). Testresultaten gav EC₅₀ medianvärden på 0,912 µM (intervall 0,493 till 5,017 µM) respektive 1,26 µM (intervall 0,72 till 1,91 µM) för abakavir och EC₅₀ medianvärden på 0,429 µM (intervall 0,200 till 2,007 µM) och 2,38 µM (intervall 1,37 till 3,68 µM) för lamivudin.

Test för fenotypisk känslighet på kliniska isolat från antiretroviralt naiva patienter med hiv-1 grupp M icke-B-subtyper har i tre studier varit och en visat att alla virus var fullt känsliga för både abakavir och lamivudin. I den första studien på 104 isolat inkluderades subtyperna A och A1 (n=26), C (n=1), D (n=66) och ”circulating recombinant forms” (CRFs) AD (n=9), CD (n=1) och en komplex inter-subtyp rekombinant cpx (n=1). I den andra studien på 18 isolat ingick subtyperna G (n=14) och CRF_AG (n=4) från Nigeria, samt en tredje studie på 6 isolat (n=4 CRF_AG, n=1 A och n=1 icke fastställd) från Abidjan (Elfenbenskusten).

Hiv-1 isolat (CRF01_AE, n=12, CRF02_AG, n=12 och subtyperna C eller CRF_AC, n=13) från 37 obehandlade patienter i Afrika och Asien var känsliga för abakavir (IC₅₀ faldig förändring <2,5) och lamivudin (IC₅₀ faldig förändring <3,0) förutom för två CRF02_AG isolat där förändringarna var 2,9-faldiga och 3,4-faldiga för abakavir. Grupp O isolat från antiviralt naiva patienter visades vara mycket känsliga för lamivudin aktivitet.

Kombinationen av abakavir och lamivudin har visat på antiviral aktivitet i cellkulturer, mot icke subtyp B isolat samt mot hiv-2 isolat med antiviral aktivitet som är ekvivalent för subtyp-B-isolat.

Resistens

In vivo resistens

Abakavir resistent isolat av hiv-1 har selekterats in vitro i vildtypsstammar av hiv-1 (HXB2) och är associerade med specifika genotypiska förändringar i RT kodonregionen (kodon M184V, K65R, L74V och Y115). Selektion för M184V mutationen inträffade först och resulterade i en tvåfaldig ökning av IC₅₀. Upprepad tillförsel med ökande läkemedelskoncentration resulterade i selektion av dubbel RT mutanterna 65R/184V och 74V/184V eller trippel RT mutanten 74V/115Y/184V. Två mutationer gav en 7 till 8-faldig förändring i abakavir känslighet och kombinationer av tre mutationer krävdes för att ge mer än en 8-faldig förändring i känslighet. Tillförsel med det zidovudin resistent kliniska isolatet RTMC, resulterade också i selektion för 184V mutationen.

Hiv-1 resistens mot lamivudin innefattar utvecklingen av en M184I, eller mer vanligt, en M184V aminosyraförändring i anslutning till den aktiva delen (”active site”) av viralt RT. Tillförsel av hiv-1 (HXB2) i närvaro av ökande 3 TC koncentrationer resulterade i höga nivåer (>100 till >500 faldig) lamivudin resistent virusnivåer och mutationerna RTM184I eller V selekterades snabbt. IC₅₀ för vildtyp HXB2 är 0,24 till 0,6 µM, medan IC₅₀ för M184V innehållande HXB2 är >100 till 500 µM.

Antiviral terapi med hänsyn till genotypisk/fenotypisk resistens

In vivo resistens (behandlingsnaiva patienter)

M184V eller M184I uppkommer hos hiv-1 infekterade patienter som står på en antiretroviral behandling där lamivudin ingår.

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 %) (se tabell nedan). 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 + Combivir ¹	Abakavir + lamivudin + NNRTI	Abakavir + lamivudin + PI (eller PI/ritonavir)	Totalt
Antal patienter	282	1094	909	2285
Antal med virologisk svikt	43	90	158	306
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. Combivir 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).

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 %).

In vivo resistens (tidigare behandlade patienter)

M184V eller M184I varianterna uppkommer hos hiv-1-infekterade patienter som står på en antiretroviral behandling som innehåller lamivudin och ger höggradig resistens mot lamivudin. *In vitro*-data visar en tendens som tyder på att fortsatt behandling med lamivudin i en antiretroviral regim trots utveckling av M184V skulle kunna ge kvarvarande anti-retroviral aktivitet (troligen genom försämrad "viral fitness"). Den kliniska relevansen av dess fynd är inte fastställt. De kliniska data som finns tillgängliga är mycket begränsade och utesluter någon tillförlitlig slutsats inom detta område. I vilket fall är alltid byte till lämpliga NRTIs att föredra framför bibehållen terapi med lamivudin. Därför ska behandling med lamivudin trots utveckling av M184V-mutationen endast övervägas i de fall där inga andra aktiva NRTIs finns tillgängliga.

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 24 (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 transkriptshämmarmutationer 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 abakavirselekterad 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. Lätt tillgängliga algoritmer för att bedöma genotypisk läkemedelsresistens och kommersiellt tillgängliga tester för känslighet har skapat kliniska ”cut offs” för minskad aktivitet av abakavir och lamivudin som enskilda läkemedel. Dessa algoritmer och tester används för att förutsäga känslighet, partiell känslighet eller resistens vilken baseras på antingen direkt mätning av känslighet eller genom beräkning av den hiv-1 resistent fenotypen från den virala genotypen. Vägledning för lämplig användning av abakavir och lamivudin kan fås om nuvarande rekommenderad resistensalgoritm används.

Korsresistens mellan abakavir eller lamivudin och antiretrovirala medel från andra klasser t.ex. PIs eller NNRTIs är inte trolig.

Klinisk erfarenhet

Klinisk erfarenhet av kombinationen abakavir och lamivudin med doseringen en gång dagligen är främst baserad på fyra studier med behandlingsnaiva patienter, CNA30021, EPZ104057 (HEAT studien), ACTG5202 and CNA109586 (ASSERT studien) samt två studier på behandlingserfarna patienter, CAL30001 och ESS30008.

Behandlingsnaiva patienter

Användandet av kombinationen abakavir och lamivudin med dosering en gång dagligen stöds av resultatet från en 48-veckors dubbelblind multicenterstudie (CNA30021) med 770 hiv-infekterade tidigare obehandlade vuxna. Dessa var främst asymtomatiska hiv-infekterade patienter (CDC stadiet A). De randomiserades till att få antingen abakavir (ABC) 600 mg en gång dagligen eller 300 mg två gånger dagligen i kombination med lamivudin 300 mg en gång dagligen och efavirenz 600 mg en gång dagligen. Resultatet är summerat per subgrupp i tabellen nedan:

Effektresultat vid vecka 48 i CNA30021 utifrån baseline hiv-1 RNA och CD4 kategorier (ITT-E TLOVR ART naiva patienter).

	ABC 1 gång/dag +3TC+EFV (n=384)	ABC 2 gånger/dag +3TC+EFV (n=386)
ITT-E Population TLOVR analys	Andel med hiv-1 RNA <50 kopior/ml	
Alla patienter	253/384 (66 %)	261/386 (68 %)
Baseline RNA kategori <100,000 kopior/ml	141/217 (65 %)	145/217 (67 %)
Baseline RNA kategori >=100,000 kopior/ml	112/167 (67 %)	116/169 (69 %)
Baseline CD4 kategori <50	3/ 6 (50 %)	4/6 (67 %)
Baseline CD4 kategori 50-100	21/ 40 (53 %)	23/37 (62 %)
Baseline CD4 kategori 101-200	57/ 85 (67 %)	43/67 (64 %)
Baseline CD4 kategori 201-350	101/143 (71 %)	114/170 (67 %)
Baseline CD4 kategori >350	71/109 (65 %)	76/105 (72 %)
>1 logenhets minskning i HIV RNA eller <50 kopior/ml Alla patienter	372/384 (97 %)	373/386 (97 %)

Liknande klinisk effekt ("point estimate" för behandlingsskillnad -1,7; 95 % CI -8,4; 4,9) sågs för 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 dosering två gånger dagligen. 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 (virusnivå >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 pga. den begränsade datamängden som kunde erhållas från denna studie.

Det finns motstridiga data i vissa jämförande studier med abakavir/lamivudin såsom HEAT, ACTG5202 och ASSERT:

EPZ104057 (HEAT studien) var en randomiserad, dubbelblind, placebomatchad, 96-veckors-, multicenterstudie med det primära syftet att utvärdera den relativa effekten av abakavir/lamivudin (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) och tenofovir/emtricitabin (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), vardera givet en gång dagligen i kombination med lopinavir/ritonavir (LPV/r, 800 mg/200 mg) till hiv-infekterade, behandlingsnaiva vuxna. Den primära effektanalysen utfördes vid vecka 48 med fortsättning av studien till vecka 96, och visade ”non-inferiority”. Resultaten är summerade nedan:

Virologiskt svar baserat på plasma hiv-1-RNA < 50 kopior/ml

ITT- exponerad population M = F byte inkluderat

Virologiskt svar	ABC/3TC +LPV/r (N = 343)		TDF/FTC + LPV/r (N = 345)	
	Vecka 48	Vecka 96	Vecka 48	Vecka 96
Totalt svar (stratifierat efter utgångsvärde av hiv-1-RNA)	231/343 (68 %)	205/343 (60 %)	232/345 (67 %)	200/345 (58 %)
Svar vid utgångsvärde av hiv-1-RNA <100 000 kopior/ml	134/188 (71 %)	118/188 (63 %)	141/205 (69 %)	119/205 (58 %)
Svar vid utgångsvärde av hiv-1-RNA ≥100 000 kopior/ml	97/155 (63 %)	87/155 (56 %)	91/140 (65 %)	81/140 (58 %)

Ett likartat virologiskt svar observerades för båda regimerna (punktu uppskattning för skillnad i behandling vid vecka 48: 0,39 %, 95 % CI: -6,63, 7,40).

ACTG 5202-studien var en multicenter, jämförande randomiserad studie av dubbelblindat abakavir/lamivudin eller emtricitabin/tenofovir i kombination med oblidat efavirenz eller atazanavir/ritonavir till behandlingsnaiva hiv-1 infekterade patienter. Patienterna stratifierades vid screening efter plasmanivåer av hiv-1-RNA <100 000 och ≥ 100 000 kopior/ml.

En interimanalys från ACTG 5202 visade att abakavir/lamivudin förknippades med en statistiskt signifikant högre risk för virologisk svikt jämfört med emtricitabin/tenofovir (definierat som virusnivå >1000 kopior/ml vid eller efter 16 veckor och före 24 veckor, eller hiv-RNA-nivå >200 kopior/ml vid eller efter 24 veckor) hos patienter med virusnivå >100 000 kopior/ml vid screening (uppskattad riskkvot 2,33; 95 % CI: 1,46; 3,72, p=0,0003). DSMB (Data Safety Monitoring Board) rekommenderade att en ändring av den terapeutiska handläggningen skulle övervägas för alla patienter i gruppen med höga virusnivåer på grund av skillnaderna i effekt som observerats. Behandlingen för patienterna i gruppen med låga virusnivåer förblev blindad och patienterna var kvar i studien.

I analys av data från patienter i gruppen med låga virusnivåer förelåg ingen påvisbar skillnad mellan basbehandlingarna med nukleosider hos andelen patienter utan virologisk svikt vid vecka 96. Resultaten presenteras nedan:

- 88,3% med ABC/3TC jämfört med 90,3% med TDF/FTC vid intag tillsammans med atazanavir/ritonavir som tredje läkemedel, skillnad i behandling -2,0 % (95 % CI -7,5 %, 3,4 %),
- 87,4% med ABC/3TC jämfört med 89,2% med TDF/FTC vid intag tillsammans med efavirenz som tredje läkemedel, skillnad i behandling -1,8 % (95 % CI -7,5 %, 3,9 %).

CNA109586 (ASSERT-studien), en multicenter, öppen, randomiserad studie av abakavir/lamivudin (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) och tenofovir/emtricitabin (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), vardera givet en

gång dagligen med efavirenz (EFV, 600 mg) till ART-naiva, HLA-B*5701-negativa, hiv-1-infekterade vuxna. De virologiska resultaten är summerade i tabellen nedan:

Virologiskt svar vid vecka 48 ITT-exponerad population < 50 kopior/ml TLOVR

	ABC/3TC + EFV (N =192)	TDF/FTC + EFV (N =193)
Totalt svar	114/192 (59 %)	137/193 (71 %)
Svar vid utgångsvärde av hiv-1-RNA <100 000 kopior/ml	61/95 (64 %)	62/83 (75 %)
Svar vid utgångsvärde av hiv-1-RNA ≥100 000 kopior/ml	53/97 (55 %)	75/110 (68 %)

Vid vecka 48 observerades ett lägre värde för virologiskt svar för ABC/3TC jämfört med TDF/FTC (punktuppskattning för behandlingsskillnaden: 11,6 %, 95 % CI: 2,2, 21,1).

Behandlingserfarna patienter

Data från två studier, CAL30001 och ESS30008 har visat att abakavir/lamivudin en gång dagligen har liknande virologisk effekt hos behandlingserfarna patienter som abakavir 300 mg två gånger dagligen plus lamivudin 300 mg en gång dagligen eller 150 mg två gånger dagligen.

I studie CAL30001 randomiserades 182 behandlingserfarna patienter med virologisk svikt till behandling med antingen 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. Likartade nedgångar av hiv-1-RNA mätt genom medelvärdet av AUC minus "baseline" konstaterades, vilket visar att abakavir/lamivudin-gruppen inte var sämre ("non inferior") än gruppen som fick abakavir plus lamivudin två gånger dagligen (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 %) vid vecka 48 var också likartad i båda grupperna. Dessa resultat bör emellertid tolkas med försiktighet, eftersom endast patienter med måttlig behandlingserfarenhet ingick i denna studie och när behandling insattes fanns en obalans i virusmängd mellan de båda armarna.

260 patienter med virologisk suppression på en förstahandsterapi 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 300008, till att fortsätta denna regim eller att byta till den fasta kombinationen abakavir/lamivudin plus en PI eller NNRTI under 48 veckor. Resultat vid vecka 48 visade 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).

Innehavaren av godkännandet för försäljning har inte bestämt GSS (Genotypic Sensitivity Score) för abakavir/lamivudin kombinationen. Andelen behandlingserfarna patienter i studien CAL30001 som hade hiv-RNA <50 kopior/ml vid vecka 48 utifrån GSS (genotypic sensitivity score) i optimerad bakgrundsterapi (OBT) har sammanställts. Betydelsen för behandlingssvar av viktiga IAS-USA-klassificerade mutationer för abakavir eller lamivudin och andelen multi-NRTI-resistensassocierade mutationer utav antalet mutationer vid baseline har också utvärderats. GSS erhöles från Monogramrapporter. I rapporterna hade känsliga virus tillskrivits ett värde mellan 1 till 4, detta värde

baserades på antalet läkemedel som ingår i behandlingsregimen. För virus med minskad känslighet tillskrevs värdet 0. GSS kunde inte erhållas från alla patienter vid baseline. Liknande andelar av patienter för båda armarna, abakavir en gång dagligen, och abakavir två gånger dagligen i CAL30001 hade GSS poäng på <2 eller ≥ 2 och hämmade framgångsrikt replikationen vid vecka 48 till mindre än 50 kopior/ml.

Andel av patienter i CAL30001 med <50 kopior/ml vid vecka 48 utifrån GSS i OBT och andel mutationer vid baseline

	ABC/3TC FDC 1 gång/dag (n=94)				ABC 2 gånger/dag +3TC 1 gång/dag (n=88)
	Andel mutationer vid baseline ¹				
GSS i OBT	Alla	0-1	2-5	6+	Alla
≤ 2	10/24 (42 %)	3/24 (13 %)	7/24 (29 %)	0	12/26 (46 %)
>2	29/56 (52 %)	21/56 (38 %)	8/56 (14 %)	0	27/56 (48 %)
Okänd	8/14 (57 %)	6/14 (43 %)	2/14 (14 %)	0	2/6 (33 %)
Alla	47/94 (50 %)	30/94 (32 %)	17/94 (18 %)	0	41/88 (47 %)

¹ Viktiga IAS-USA klassificerade mutationer som är associerade med resistens mutationer hos abakavir eller lamivudin och multi-NRTI

I studierna CNA109586 (ASSERT) och CNA30021 som gjordes på behandlingsnaiva patienter, kunde endast genotypiska uppgifter vid screening eller baseline fås fram för en subgrupp av de ingående patienterna samt för de patienter som föll inom kriterierna för virologisk svikt. Delmängden data som är tillgänglig från denna subgrupp av patienter som ingick i studien CNA30021 är sammanställd nedan. Dessa data måste dock tolkas med försiktighet. ANRS 2009 hiv-1 genotypiska läkemedelsresistens algoritm användes för att bestämma läkemedelskänslighet utifrån patientens virala genotyp. Varje enskilt läkemedel som ingick i behandlingsregimen och som var känsligt fick värdet 1. För de läkemedel som ANRS algoritmen förutsade resistens för tilldelades värdet 0.

Andelen patienter i CNA30021 med <50 kopior/ml vid vecka 48 utifrån GSS i OBT och andel mutationer vid baseline

	ABC 1 gång/dag + 3TC 1 gång/dag + EFV 1 gång/dag (N=384)				ABC 2 gånger/dag+ 3TC 1 gång/dag + EFV 1 gång/dag (N=386)
	Andel mutationer vid baseline ¹				
GSS i OBT	Alla	0-1	2-5	6+	All
≤ 2	2/6 (33 %)	2/6 (33 %)	0	0	3/6 (50 %)
>2	58/119 (49 %)	57/119 (48 %)	1/119 ($<1\%$)	0	57/114 (50 %)
Alla	60/125 (48 %)	59/125 (47 %)	1/125 ($<1\%$)	0	60/120 (50 %)

¹ Viktiga IAS-USA (Dec 2009) klassificerade mutationer för abakavir eller lamivudin

Pediatrisk population

En jämförelse av en regim innehållande abakavir och lamivudin doserat en gång dagligen respektive två gånger dagligen genomfördes inom ramen för en randomiserad, kontrollerad multicenterstudie på hiv-infekterade pediatrika patienter. 1 206 pediatrika patienter i åldern 3 månader till 17 år rekryterades till studien ARROW (COL105677) och fick doser i enlighet med rekommendationerna om viktbaserad dosering i WHO:s behandlingsriktlinjer (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Efter 36 veckor på en regim som inkluderade abakavir och lamivudin två gånger dagligen, randomiserades 669 lämpliga försökspersoner till att antingen fortsätta med dosering två gånger dagligen eller att gå över till en daglig dos av abakavir och lamivudin i ytterligare minst 96 veckor. Inom denna population fick 104 patienter, som vägde minst 25 kg, 600 mg abakavir och 300 mg lamivudin som abakavir/lamivudin en gång dagligen under en medianexponeringstid på 596 dagar.

Bland de 669 försökspersoner som randomiserades i denna studie (från 12 månaders ålder till ≤ 17 års ålder) visade sig gruppen som fick abakavir/lamivudin en gång dagligen inte vara sämre än gruppen som fick två doser dagligen, enligt den i förväg specificerade marginalen för "non-inferiority" på -12 % vad avser såväl det primära effektmåttet <80 kopior/ml vid vecka 48 liksom vid vecka 96 (sekundärt effektmått) och alla andra testade gränsvärden (<200 kopior/ml, <400 kopior/ml, $<1\ 000$ kopior/ml), vilka samtliga låg gott och väl inom denna "non-inferiority"-marginal. Subgruppsanalyser som testade för heterogenitet för en gång dagligen jämfört med två gånger dagligen visade ingen signifikant effekt av kön, ålder eller virusnivå vid randomisering. Slutsatserna gav stöd för "non-inferiority" oavsett analysmetod.

Bland de 104 patienter som fick abakavir/lamivudin, inklusive de som vägde mellan 40 kg och 25 kg, uppvisades en liknande viral suppression.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Kombinationstabletten med abakavir/lamivudin har visats vara bioekvivalent med lamivudin och abakavir administrerat var för sig. Detta visades i en endos, 3-vägs "crossover" bioekvivalensstudie på friska frivilliga ($n=30$), med kombinationstabletten (på fastande mage) mot 2 x 300 mg abakavirtabletter plus 2 x 150 mg lamivudintabletter (på fastande mage) mot kombinationstabletten administrerad tillsammans med en fettrik måltid. Vid intag på fastande mage sågs ingen signifikant skillnad i absorptionen mellan var och en av komponenterna, mätt genom ytan under plasmakoncentrations-tidskurvan (AUC) och maximal koncentration (C_{max}). Man kunde inte heller se någon signifikant effekt av föda vid administrering av kombinationstabletten på fastande mage eller efter måltid. Dessa resultat indikerar att kombinationstabletten kan tas med eller utan mat. De farmakokinetiska uppgifterna av lamivudin och abakavir beskrivs nedan.

Absorption

Abakavir och lamivudin absorberas snabbt och väl från mag-tarmkanalen efter oral tillförelse. Den absoluta biotillgängligheten av abakavir och lamivudin hos vuxna efter oralt intag är ca 83 % respektive 80-85 %. Den genomsnittliga tiden till maximala serumkoncentrationer (t_{max}) är ca 1,5 timmar för abakavir och 1,0 för lamivudin. Efter en engångsdos av 600 mg abakavir är medelvärdet (CV) för C_{max} 4,26 mikrogram/ml (28 %) och medelvärdet (CV) för AUC_{∞} är 11,95 mikrogram timme/ml (21 %). Efter upprepad oral dosering av lamivudin 300 mg en gång dagligen i sju dagar är medelvärdet (CV) för steady-state C_{max} 2,04 mikrogram (26 %) och medelvärdet (CV) för AUC_{24} är 8,87 mikrogram timme/ml (21 %).

Distribution

Intravenösa studier har visat att den genomsnittliga distributionsvolymen är 0,8 respektive 1,3 l/kg. *In vitro* studier avseende bindning till plasmaproteiner pekar på att abakavir endast har en låg till måttlig bindningsgrad (ca 49 %) till humana plasmaproteiner vid terapeutiska koncentrationer. Lamivudins farmakokinetik är linjär i terapeutiska doser och uppvisar *in vitro* begränsad plasmaproteinbindning

(<36%). Detta talar för en låg risk för läkemedelsinteraktioner genom påverkan på plasmaproteinbindning.

Data visar att abakavir och lamivudin passerar till centrala nervsystemet (CNS) och når cerebrospinalvätskan. Studier med abakavir visar på en 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 IC_{50} för abakavir som är 0,08 mikrogram/ml eller 0,26 mikromol. Genomsnittlig kvot av likvor/serumkoncentration av lamivudin 2-4 timmar efter peroral administrering var cirka 12 %. Den verkliga omfattningen av penetrationen av lamivudin är okänd liksom dess kliniska betydelse.

Metabolism

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

Metabolism utgör en mycket begränsad del av eliminationen av lamivudin. Lamivudin utsöndras huvudsakligen i oförändrad form via njurarna. Sannolikheten för metaboliska interaktioner med lamivudin är liten beroende på den begränsade levermetabolismen (5-10 %).

Elimination

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 faeces.

Den uppmätta halveringstiden för elimination av lamivudin är 5 till 7 timmar. Medelvärdet för systemisk eliminering för lamivudin är ca 0,32 l/tim/kg, framför allt genom renal utsöndring (>70 %) via det katjoniska transportsystemet. Studier på patienter med nedsatt njurfunktion visar att eliminationen av lamivudin påverkas av försämrad njurfunktion. Abakavir/lamivudin rekommenderas inte för användning till patienter med ett kreatinin-clearance <50 ml/min, eftersom nödvändig dosjustering inte kan göras (se avsnitt 4.2).

Intracellulär farmakokinetik

I en studie på 20 hiv-infekterade 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 hiv-infekterade 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. Hos patienter som fick 300 mg lamivudin en gång dagligen var den terminala intracellulära halveringstiden för lamivudin-TP förlängd till 16-19 timmar, jämfört med en halveringstid på 5-7 timmar för lamivudin i plasma. I en cross-over studie med 60 friska frivilliga var de farmakokinetiska parametrarna för intracellulärt lamivudin-TP lika ($AUC_{24,ss}$ och $C_{max24,ss}$) eller lägre ($C_{trough} -24\%$) för lamivudin 300 mg en gång dagligen jämfört med lamivudin 150 mg två gånger dagligen. Sammantaget stöder dessa data användning av lamivudin 300 mg och abakavir 600 mg en gång dagligen för behandling av hiv-infekterade patienter. Dessutom har effekten och säkerheten av kombinationen doserad en gång dagligen visats i en pivotal klinisk studie (CNA30021 – Se Klinisk erfarenhet).

Speciella patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiska data finns endast för abakavir och lamivudin var för sig.

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) µg·h/ml. Resultaten visade att abakavirs genomsnittliga AUC (90% CI) höjs 1,89 gånger (1,32; 2,70) och att halveringstiden för abakavir ökar med i genomsnitt 1,58 (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 lätt nedsatt leverfunktion.

Data från patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion visar att farmakokinetiken för lamivudin inte påverkas signifikant av leverdysfunktion.

Baserat på data som erhållits för abakavir rekommenderas inte Abacavir/Lamivudin Mylan till patienter med måttlig eller kraftig leverfunktionsnedsättning.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiska data finns för abakavir och lamivudin var för sig. 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. Studier med lamivudin visar att plasmakoncentrationen (AUC) ökar hos patienter med nedsatt njurfunktion på grund av minskad clearance. Abacavir/Lamivudin Mylan rekommenderas inte för användning till patienter med ett kreatinin-clearance <50 ml/min, eftersom nödvändig dosjustering inte kan göras.

Äldre

Farmakokinetiska data saknas hos patienter äldre än 65 år.

Barn

Abakavir absorberas snabbt och väl från orala formuleringar vid administrering till barn. Farmakokinetiska studier på barn har visat att ett likvärdigt AUC₂₄ erhålls vid dosering en gång dagligen och dosering två gånger dagligen av samma totala dygnsdos både i form av oral lösning och tablett.

Lamivudins absoluta biotillgänglighet (cirka 58 till 66 %) var lägre och mer varierande hos pediatrika patienter under 12 år. Farmakokinetiska studier på barn med tablettformuleringar har emellertid visat att ett likvärdigt AUC₂₄ erhålls vid dosering en gång dagligen och två gånger dagligen av samma totala dygnsdos.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Med undantag av en negativ mikrokärntest *in vivo* på råttor, saknas data för effekten av kombinationen abakavir och lamivudin hos djur.

Mutagenicitet och karcinogenicitet

Varken abakavir eller lamivudin var mutagent i bakterietest, men i enlighet med andra nukleosidanaloger hämmar de cellulär DNA replikation i *in vitro* tester på däggdjur, så som muslymfomtest. Detta överensstämmer med kända effekter av andra nukleosidanaloger. Resultaten, från en mikrokärntest *in vivo* på råttor med kombinationen abakavir och lamivudin, var negativa.

Lamivudin har inte visat någon genotoxisk aktivitet *in vivo* i doser som gav omkring 40-50 gånger högre plasmakoncentrationer än kliniska plasmanivåer. Abakavir har låg potential att orsaka kromosomskador vid höga koncentrationer, såväl *in vitro* som *in vivo*.

Den karcinogena potentialen för kombinationen abakavir och lamivudin har inte testats. I långtidsstudier med oralt administrerat lamivudin till råttor och möss visade lamivudin ingen karcinogenicitet. 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 den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd, talar dessa data för att läkemedlets potentiella kliniska fördelar överväger risken för karcinogena effekter hos människa.

Toxicitet efter upprepad dosering

I toxikologiska studier visades behandling med abakavir öka levervikten hos råttor 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 råttor 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.

Reproduktionstoxicitet

I reproduktionstoxikologiska studier på djur har lamivudin och abakavir visats passera placenta.

Lamivudin var inte teratogent i djurstudier, men det fanns indikationer på en ökning av tidig embryonal död hos kanin vid relativt låga systemiska exponeringar, jämfört med de som uppnåddes hos människa. Liknande effekt sågs inte hos råttor, inte ens vid mycket höga exponeringar.

Abakavir visade embryo- och fostertoxicitet hos råttor, 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 grundval av denna embryonal/fetala toxicitet kan man ej dra några slutsatser avseende abakavirs teratogena potential.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Magnesiumstearat
Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon (typ A)
Povidon (K-30)
Gul järnoxid (E172)

Filmdragering

Hypromellos HPMC 2910 -3mPas

Hypromellos HPMC 2910 -6mPas
Titandioxid (E171)
Makrogol 400
Polysorbat 80
Para-orange (E110)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvars vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30, 60 eller 90 tabletter ogenomskinliga vita (PVC/Aclar/A1 eller PVC/PVDC/A1) blisterförpackningar, 30 x 1 tabletter perforerade ogenomskinliga vita (PVC/Aclar/A1) endosblister och 30 tabletter i vita (HDPE) burkar med ett barnsäkert lock av polypropen med induktionsvärmeförseglad tätning. Flaskan innehåller en påse med aktivt kol (100cc) eller en påse med aktivt kol och syreupptagare (120cc) som skyddar tabletterna mot fukt.

Multipelförpackningar bestående av 60 (2 x 30) eller 90 (3 x 30) tabletter i ogenomskinliga vita (PVC/Aclar/A1 eller PVC/PVDC/A1) blisterförpackningar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan AB
Box 23033
104 35 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33010

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13.10.2016

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.1.2020