

1. LEGEMIDLETS NAVN

Abacavir/Lamivudin Mylan 600 mg/300 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder abakavirhydroklorid tilsvarende 600 mg abakavir og 300 mg lamivudin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: 1,4 mg paraoransje (E 110) per tablett

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Oransjefargede, modifiserte kapselformede, bikonvekse filmdrasjerte tabletter på 20,6 mm×9,1 mm, merket med "300" på den ene siden og "600" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Abacavir/Lamivudin Mylan er indisert som en del av antiretroviral kombinasjonsbehandling for behandling av humant immunsvikt-virus (hiv)-infeksjon hos voksne, ungdom og barn som veier minst 25 kg (se pkt. 4.4 og 5.1).

Før oppstart av behandling med abakavir, bør screening for bærere av HLA-B*5701 allelet foretas hos enhver hiv-smittet pasient, uavhengig av etnisk opphav (se pkt. 4.4). Abakavir bør ikke brukes hos pasienter som er kjente bærere av HLA-B*5701 allelet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør forskrives av lege med erfaring i behandling av hiv-infeksjon.

Dosering

Voksne, ungdom og barn som veier minst 25 kg:

Anbefalt dose av Abacavir/Lamivudin Mylan er én tablett daglig.

Barn som veier <25 kg:

Da tablettene har fast dosesammensetning og dosereduksjon ikke kan foretas, skal Abacavir/Lamivudin Mylan ikke gis til barn som veier <25 kg.

Abacavir/Lamivudin Mylan er en tablett med fast dosesammensetning, og skal ikke foreskrives til pasienter som trenger dosejustering. Separate legemidler med abakavir eller lamivudin er tilgjengelig i tilfeller hvor seponering eller dosejustering av ett av virkestoffene er indisert. I disse tilfellene bør legen henvise til de individuelle preparatomtalene for disse legemidlene.

Spesielle populasjoner:

Eldre:

Det finnes det ingen tilgjengelige farmakokinetiske data for pasienter >65 år. Spesiell forsiktighet anbefales i denne aldersgruppen pga. aldersrelaterte forandringer, slik som nedsatt nyrefunksjon og endring i hematologiske parametere.

Nedsatt nyrefunksjon:

Det er ikke anbefalt å bruke Abacavir/Lamivudin Mylan hos pasienter med kreatininclearance <30 ml/minutt (se pkt. 5.2). Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Lamivudineksponeringen er imidlertid betydelig høyere hos pasienter med en kreatinin clearance < 50 ml/min (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon:

Abakavir er hovedsakelig metabolisert i leveren. Ingen kliniske data er tilgjengelig for pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, og bruken av abacavir/lamivudin er derfor ikke anbefalt med mindre det vurderes som nødvendig. Hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 5-6) er det behov for grundig monitorering, inkludert monitorering av plasmanivået av abakavir om mulig (se pkt. 4.4 og 5.2.).

Pediatrisk populasjon:

Sikkerhet og effekt av abacavir/lamivudin hos barn som veier <25 kg er ikke fastslått. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men det kan ikke gis noen doseringsanbefalinger.

Administrasjonsmåte

Peroral bruk.

Abacavir/Lamivudin Mylan kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Se pkt. 4.4 og 4.8.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler og forsiktighetsregler som er relevante for abakavir og lamivudin er inkludert i dette avsnittet. Ingen ytterligere forsiktighetsregler eller advarsler er relevante for abakavir/lamivudin.

Overfølsomhetsreaksjoner (se også pkt. 4.8)

Abakavir er forbundet med en risiko for overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.8) kjennetegnet ved feber og/eller utslett med andre symptomer som indikerer involvering av flere organer.

Overfølsomhetsreaksjoner er rapportert ved bruk av abakavir, hvor av noen har vært livstruende og i sjeldne tilfeller fatale, når de ikke har blitt håndtert på riktig måte.

Risikoen for overfølsomhetsreaksjoner ved bruk av abakavir er høy hos pasienter som tester positivt for HLA-B*5701-allelet. Overfølsomhetsreaksjoner ved bruk av abakavir er rapportert med en lavere frekvens hos pasienter som ikke bærer dette allelet.

Følgende skal derfor alltid overholdes:

- HLA-B*5701 status skal alltid avklares før behandlingen starter.
- Behandling med Abacavir/Lamivudin Mylan skal aldri startes hos pasienter med en positiv HLA-B*5701 status, eller hos pasienter med en negativ HLA-B*5701 status som har hatt en mistenkt overfølsomhetsreaksjon overfor abakavir med et tidligere behandlingsregime som inneholdt abakavir (f.eks. Ziagen, Trizivir, Triumeq).

- **Abacavir/Lamivudin Mylan må seponeres umiddelbart** ved mistanke at pasienten har en overfølsomhetsreaksjon, selv ved fravær av HLA-B*5701-allelet. Forsinket seponering av Abacavir/Lamivudin Mylan ved utbrudd av en overfølsomhetsreaksjon, kan resultere i en livstruende reaksjon.
- Etter at behandlingen med Abacavir/Lamivudin Mylan er seponert på grunn av mistanke om en overfølsomhetsreaksjon, **må behandling med Abacavir/Lamivudin Mylan eller andre legemidler som inneholder abakavir** (f.eks. Ziagen, Trizivir, Triumeq) **aldri gjenopptas**.
- Etter en mistenkt overfølsomhetsreaksjon overfor abakavir, kan gjenopptak av behandling med legemidler som inneholder abakavir medføre at symptomene kommer raskt tilbake (i løpet av noen timer). Reaksjonene er da vanligvis alvorligere enn den innledende reaksjonen, og kan omfatte livstruende hypotensjon og død.
- For å unngå at pasienter som har opplevd en overfølsomhetsreaksjon starter opp igjen med abakavir, bør de bes om å kvitte seg med sine resterende Abacavir/Lamivudin Mylan tabletter.

- **Klinisk beskrivelse av overfølsomhetsreaksjoner overfor abakavir**

Overfølsomhetsreaksjoner overfor abakavir er godt karakterisert i kliniske studier og under oppfølging etter markedsføring. Symptomene oppstod vanligvis i løpet av de første seks ukene (median tid til utbrudd var 11 dager) etter oppstart av behandling med abakavir, **selv om disse reaksjonene kan oppstå når som helst under behandlingen**.

Nesten alle overfølsomhetsreaksjoner overfor abakavir omfatter feber og/eller utslett. Andre tegn og symptomer som er observert som en del av overfølsomhetsreaksjoner overfor abakavir, er beskrevet nærmere under pkt. 4.8 (Beskrivelse av utvalgte bivirkninger), inkludert luftveissymptomer og gastrointestinale symptomer. Ikke minst kan disse symptomene **føre til feildiagnostisering av en overfølsomhetsreaksjon som luftveissykdom (lungebetennelse, bronkitt, faryngitt) eller gastroenteritt**.

Symptomene som er relatert til overfølsomhetsreaksjonen forverres ved fortsatt behandling og kan bli livstruende. Disse symptomene forsvinner vanligvis etter seponering av abakavir.

I sjeldne tilfeller har det oppstått livstruende reaksjoner etter gjenopptatt behandling med abakavir hos pasienter som hadde seponert behandlingen av andre grunner enn symptomer på overfølsomhet (se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger). For slike pasienter må gjenopptak av behandling med abakavir utføres et sted der medisinsk assistanse er lett tilgjengelig.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for en behandlingseffekt, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for hiv behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Pankreatitt

Pankreatitt er rapportert, men en kausal sammenheng med lamivudin og abakavir er usikkert.

Risiko for virologisk svikt

- Trippelbehandling med nukleosidanaloger: En høy forekomst av virologisk svikt og tidlig resistensutvikling er rapportert når abakavir og lamivudin ble brukt i kombinasjon med tenofoviridisoproksilfumarat med dosering én gang daglig.
- Risiko for virologisk svikt med abakavir/lamivudin kan være høyere enn for andre behandlingsalternativer (se pkt. 5.1).

Leversykdom

Sikkerheten og effekten av abakavir/lamivudin er ikke etablert hos pasienter med signifikant underliggende leversykdom. Abakavir/lamivudin er ikke anbefalt til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter med samtidig nedsatt leverfunksjon, inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt forekomst av abnormal leverfunksjon ved antiretroviral kombinasjonsbehandling, og må overvåkes i henhold til standard praksis. Ved holdepunkter for forverring av leversykdom hos slike pasienter, må opphold eller seponering av behandlingen vurderes.

Pasienter ko-infisert med kronisk hepatitt B eller C-virus

Pasienter med kronisk hepatitt B eller C og som behandles med antiretroviral kombinasjonsbehandling, har en økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Ved samtidig behandling med antivirale legemidler mot hepatitt B eller C, henvises det også til relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

Hvis lamivudin brukes samtidig i behandling av hiv og hepatitt B-virus (HBV), finnes ytterligere informasjon om bruk av lamivudin til behandling av hepatitt B-infeksjon i preparatomtalen til legemidler som inneholder lamivudin som er indisert for behandling av HBV.

Dersom Abacavir/Lamivudin Mylan seponeres hos pasienter ko-infisert med HBV, anbefales det periodisk overvåking av både leverfunksjonstester og markører for HBV-replikasjon, da seponering av lamivudin kan resultere i en akutt forverring av hepatitt (se preparatomtalen for legemidler som inneholder lamivudin og som er indisert for behandling av HBV).

Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan påvirke mitokondriefunksjonen i varierende grad, noe som er mest tydelig med stavudin, didanosin og zidovudin. Det er rapportert mitokondriell dysfunksjon hos hiv-negative spedbarn eksponert *in utero* og/eller postnalt for nukleosidanaloger. Disse behandles hovedsakelig med regimer som inneholder zidovudin. De viktigste bivirkningene som er rapportert, er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøytropeni) og metabolske forstyrrelser (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Disse bivirkningene har ofte vært forbigående. I sjeldne tilfeller har senere forekommende nevrologiske forstyrrelser blitt rapportert (hypertoni, kramper, unormal atferd). Om slike nevrologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er for tiden ukjent. Disse funnene skal vurderes for alle barn eksponert for nukleos(t)idanaloger *in utero*, som presenterer alvorlige kliniske funn med ukjent etiologi, spesielt nevrologiske funn. Disse funnene påvirker ikke gjeldende nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling av gravide kvinner for å forhindre vertikal overføring av hiv.

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener som medfører alvorlige kliniske tilstander eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har typisk vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus-retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis jirovecii* pneumonier (ofte referert til som PCP). Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling igangsettes. Autoimmune sykdommer (f.eks. Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt, og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart.

Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er tilfeller av osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral

kombinasjonsbehandling. Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de får leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegellesproblemer.

Opportunistiske infeksjoner

Pasienter bør informeres om at abakavir/lamivudin eller annen antiretroviral behandling ikke kurerer hiv-infeksjon, og at de fremdeles kan utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner som følge av hiv-infeksjon. Pasientene bør derfor følges opp nøye klinisk av leger med erfaring i behandling av sykdommer forbundet med hiv.

Kardiovaskulære hendelser

Selv om tilgjengelige data fra kliniske og observasjonelle studier med abakavir viser inkonsistente resultater, antyder flere studier på økt risiko for kardiovaskulære hendelser (spesielt myokardinfarkt) hos pasienter som behandles med abakavir. Når Abacavir/Lamivudin Mylan forskrives, bør derfor nødvendige forholdsregler tas for å redusere alle risikofaktorer som kan påvirkes (f.eks røyking, hypertensjon og hyperlipidemi).

I tillegg bør det vurderes alternative behandlingsmuligheter til regimet som inneholder abakavir ved behandling av pasienter med høy kardiovaskulær risiko.

Administrering hos individer med moderat nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med en kreatinin clearance mellom 30 og 49 ml/min som mottar Abacavir/Lamivudin Mylan kan oppleve en 1,6-3,3 ganger høyere lamivudineksponering (AUC) enn pasienter med en kreatinin clearance ≥ 50 ml/min. Det er ingen sikkerhetsdata fra randomiserte, kontrollerte kliniske studier som sammenligner Abacavir/Lamivudin Mylan til de individuelle komponentene hos pasienter med en kreatinin clearance mellom 30 og 49 ml/min som mottok dosejustert lamivudin. I de originale lamivudin registreringsstudiene i kombinasjon med zidovudin var høyere lamivudineksponering assosiert med høyere forekomst av hematologiske toksisiteter (nøytropeni og anemi), selv om seponeringer på grunn av nøytropeni eller anemi forekom hos $< 1\%$ av individene. Andre bivirkninger relatert til lamivudin (som gastrointestinale og leversykdommer) kan forekomme.

Pasienter med en vedvarende kreatinin clearance mellom 30 og 49 ml/min som mottar Abacavir/Lamivudin Mylan bør monitoreres for bivirkninger relatert til lamivudin, særlig hematologiske toksisiteter. Dersom ny eller forverret nøytropeni eller anemi utvikles, er en dosejustering av lamivudin, i henhold til forskrivningsinformasjon for lamivudin, indisert; noe som ikke kan oppnås med Abacavir/Lamivudin Mylan. Abacavir/Lamivudin Mylan bør seponeres og de individuelle komponentene benyttes for å sette opp behandlingsregimet.

Legemiddelinteraksjoner

Abacavir/Lamivudin Mylan skal ikke brukes sammen med andre legemidler som inneholder lamivudin eller legemidler som inneholder emtricitabin.

En kombinasjon av lamivudin og kladribin er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Hjelpestoffer

Abacavir/Lamivudin Mylan inneholder azofargestoffet paraoransje, som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Abacavir/Lamivudin Mylan inneholder abakavir og lamivudin. Enhver interaksjon som identifiseres individuelt for disse er derfor relevante for Abacavir/Lamivudin Mylan. Kliniske studier har vist at det ikke er noen klinisk signifikante interaksjoner mellom abakavir og lamivudin.

Abakavir metaboliseres via enzymene UDP-glukuronyltransferase (UGT) og alkoholdehydrogenase, og samtidig administrering av indukere eller hemmere av UGT-enzymen eller forbindelser som elimineres via alkoholdehydrogenase kan endre eksponeringen for abakavir. Lamivudin utskilles renalt. Aktiv renal sekresjon av lamivudin i urin skjer via organiske kationtransportører (OCT), og samtidig administrering av lamivudin og OCT-hemmere kan øke eksponeringen for lamivudin.

Abakavir og lamivudin metaboliseres ikke i betydelig grad av cytokrom P450-enzym (slik som CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2D6), og de inducerer heller ikke dette enzymesystemet. Lamivudin hemmer ikke cytokrom P450-enzym. Abakavir viser begrenset potensiale til å hemme metabolisme mediert av CYP 3A4 og det har blitt vist in vitro ikke å hemme CYP2C9 eller CYP 2D6 enzymer. In vitro studier har vist at abakavir har potensiale til å hemme cytokrom P450 1A1 (CYP1A1). Det er derfor lite potensiale for interaksjoner med antiretrovirale proteasehemmere, ikke-nukleosider og andre legemidler som metaboliseres av de viktigste P450-enzymene.

Abacavir/Lamivudin Mylan skal ikke brukes sammen med andre legemidler som inneholder lamivudin (se pkt. 4.4).

Listen nedenfor skal ikke anses som fullstendig, men er representativ for de legemiddelgruppene som er undersøkt.

Legemidler etter behandlingsområde	Interaksjon Gjennomsnittlig geometrisk endring (%) (mulig mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrering
ANTIRETROVIRALE LEGEMIDLER		
didanosin/abakavir	Interaksjon ikke undersøkt.	Ingen dosejustering er nødvendig.
didanosin/lamivudin	Interaksjon ikke undersøkt.	
zidovudin/abakavir	Interaksjon ikke undersøkt.	
zidovudin/lamivudin zidovudin 300 mg enkeltdose lamivudin 150 mg enkeltdose	lamivudin: AUC ↔ zidovudin: AUC ↔	
emtricitabin/lamivudin		På grunn av likheter, bør Abacavir/Lamivudin Mylan ikke brukes i kombinasjon med andre cytidinanaloger, slik som emtricitabin.
ANTIINFEKTIVA		
trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/abakavir	Interaksjon ikke undersøkt.	Ingen dosejustering av Abacavir/Lamivudin Mylan er nødvendig.
trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/lamivudin (160 mg/800 mg én gang daglig i 5 dager/300 mg enkeltdose)	lamivudin: AUC ↑ 40 % trimetoprim: AUC ↔ sulfametoksazol: AUC ↔ (hemming av organisk kationtransportør)	Når samtidig administrering av kotrimoksazol er nødvendig, må pasienten overvåkes klinisk. Høye doser trimetoprim/sulfametoksazol til behandling av <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoni (PCP) og toksoplasmose er ikke undersøkt og bør unngås.
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
rifampicin/abakavir	Interaksjon ikke undersøkt. Mulighet for en liten reduksjon i plasmakonsentrasjon av abakavir pga. induksjon av UGT.	Utilstrekkelige data for å anbefale dosejustering.
rifampicin/lamivudin	Interaksjon ikke undersøkt.	
ANTIPILEPTIKA		
fenobarbital/abakavir	Interaksjon ikke undersøkt. Mulighet for en liten reduksjon i plasmakonsentrasjon av	Utilstrekkelige data for å anbefale dosejustering.

	abakavir pga. induksjon av UGT.	Utilstrekkelige data for å anbefale dosejustering. Fenytoinkonsentrasjoner overvåkes.
fenobarbital/lamivudin	Interaksjon ikke undersøkt.	
fenytoin/abakavir	Interaksjon ikke undersøkt. Mulighet for en liten reduksjon i plasmakonsentrasjon av abakavir pga. induksjon av UGT.	
fenytoin/lamivudin	Interaksjon ikke undersøkt.	
ANTI-HISTAMINER (HISTAMIN H ₂ -RESEPTORANTAGONISTER)		
ranitidin/abakavir	Interaksjon ikke undersøkt.	Ingen dosejustering er nødvendig.
ranitidin/lamivudin	Interaksjon ikke undersøkt. Klinisk signifikant interaksjon ikke sannsynlig. Ranitidin elimineres kun delvis via renalt organisk kationtransportsystem	
cimetidin/abakavir	Interaksjon ikke undersøkt.	Ingen dosejustering er nødvendig.
cimetidin/lamivudin	Interaksjon ikke undersøkt. Klinisk signifikant interaksjon ikke sannsynlig. Cimetidin elimineres kun delvis via renalt organisk kationtransportsystem.	
CYTOTOKSIKA		
kladribin/lamivudin	Interaksjon ikke undersøkt. <i>In vitro</i> hemmer lamivudin den intracelluære fosforyleringen av kladribin og kan medføre en mulig risiko for effekttap av kladribin hvis disse legemidlene kombineres klinisk. Enkelte kliniske funn støtter også en mulig interaksjon mellom lamivudin og kladribin.	Samtidig bruk av lamivudin og kladribin er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
OPIOIDER		
metadon/abakavir (40-90 mg én gang daglig i 14 dager/600 mg enkeltdose, deretter 600 mg to ganger daglig i 14 dager)	abakavir: AUC ↔ Cmax ↓35 % metadon: CL/F ↑22 %	Ingen dosejustering av Abacavir/Lamivudin Mylan er nødvendig. Dosejustering av metadon er ikke sannsynlig hos flesteparten av pasientene, retitrering av metadon kan være nødvendig hos enkelte pasienter.
Metadon/Lamivudin	Interaksjon ikke undersøkt.	
RETINOIDER		
Retinoidforbindelser (f.eks. isotretinoin)/abakavir	Interaksjon ikke undersøkt. Mulighet for interaksjon pga. samme eliminasjonsvei via alkoholdehydrogenase.	Utilstrekkelig data for å anbefale dosejustering.
Retinoidforbindelser (f.eks. isotretinoin)/lamivudin	Interaksjon ikke undersøkt.	

Ingen interaksjonsstudier		
ØVRIGE		
etanol/abakavir (0,7 g/kg enkeltdose/600 mg enkeltdose)	abacavir: AUC ↑41 % etanol: AUC ↔ (hemming av alkoholdehydrogenase)	Ingen dosejustering er nødvendig.
etanol/lamivudin	Interaksjon ikke undersøkt.	
Sorbitoloppløsning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ lamivudin	300 mg enkeltdose av lamivudin mikstur, oppløsning Lamivudin: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%; 55%	Unngå langvarig bruk av Abacavir/Lamivudin Mylan sammen med legemidler som inneholder sorbitol eller andre osmotisk virkende polyalkoholer eller monosakkaridalkoholer (f.eks. xylitol, mannitol, laktitol, maltitol) når det er mulig. Vurder hyppigere overvåkning av hiv-1 viral mengde når samtidig langvarig bruk ikke kan unngås.
Riociguat/Abakavir	Riociguat In vitro hemmer abakavir CYP1A1. Samtidig administrering av en enkelt dose av riociguat (0,5 mg) til hivpasienter som mottar en kombinasjon av abakavir/dolutegravir/lamivudin (600 mg/50 mg/300 mg en gang daglig) førte til en omtrent tre ganger høyere riociguat AUC(0-∞) sammenlignet med historisk riociguat AUC(0-∞) rapportert hos friske forsøkspersoner.	Det kan være nødvendig å redusere riociguatdosen. Se produktinformasjon for riociguat for doseringsanbefalinger.

Forkortelser: ↑=økning; ↓= reduksjon, ↔=ingen signifikant forandring, AUC=areal under plasmakonsentrasjon-tidskurven, C_{max}=maksimal observert konsentrasjon, CL/F=tilsynelatende oral clearance

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Behandling av hiv-infeksjon med antiretrovirale legemidler hos gravide kvinner gir reduksjon i risikoen for vertikal transmisjon av hiv til det nyfødte barnet. Ved vurdering av oppstart av behandling med antiretrovirale legemidler, skal som en generell regel, data fra dyrestudier tas i betraktning i tillegg til klinisk erfaring hos gravide kvinner.

I dyrestudier med abakavir er det vist toksisitet for embryoet under utvikling og fosteret hos rotte, men ikke hos kanin. Dyrestudier med lamivudin viste en økning i tidlig embryodød hos kanin, men ikke hos rotte (se pkt. 5.3). Virkestoffene abakavir/lamivudin kan hemme cellulær DNA-replikasjon, og abakavir er vist å være karsinogen i dyremodeller (se pkt. 5.3). Den kliniske relevansen av disse funnene er ikke kjent. Overføring av abakavir og lamivudin via placenta er sett hos mennesker.

Data fra gravide kvinner behandlet med abakavir, >800 utfall etter eksponeringer i første trimester og >1000 utfall etter eksponering i andre og tredje trimester av graviditeten, indikerer ingen misdannelser eller føtale/neonatale effekter. Data fra gravide kvinner behandlet med lamivudin, >1000 utfall etter eksponeringer i første trimester og >1000 utfall etter eksponering i andre og tredje trimester av graviditeten, indikerer ingen misdannelser eller føtale/neonatale effekter. Det er ingen data fra bruk av abakavir/lamivudi under graviditet, men risiko for medfødte misdannelser hos mennesker er ikke sannsynlig basert på disse dataene.

Hvis pasienter som samtidig er smittet med hepatitt og behandles med legemidler som inneholder lamivudin, slik som Abacavir/Lamivudin Mylan, og blir gravide, skal det tas hensyn til muligheten for tilbakefall av hepatitt ved seponering av lamivudin.

Nedsatt mitokondriefunksjon

Det er vist *in vitro* og *in vivo* at nukleosid- og nukleotidanaloger forårsaker varierende grad av mitokondriell skade. Det er rapportert nedsatt mitokondriefunksjon hos hiv-negative spedbarn som ble eksponert *in utero* og/eller postnatalt for nukleosidanaloger (se pkt. 4.4).

Amming

Abakavir og dets metabolitter utskilles i melken hos diegivende rotter. Abakavir utskilles også i morsmelk hos mennesker.

Basert på >200 mor/barn par behandlet for hiv, var serumkonsentrasjonene av lamivudin hos diende spedbarn med mødre behandlet for hiv svært lave (<4 % av morens serumkonsentrasjoner) og med en gradvis nedgang til nivåer lavere enn deteksjonsgrensen når spedbarna var 24 uker. Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende sikkerhet ved bruk av abakavir og lamivudin hos spedbarn <3 måneder.

For å unngå overføring av hiv, anbefales det at kvinner som lever med hiv ikke ammer sine spedbarn.

Fertilitet

Dyrestudier viste at verken abakavir eller lamivudin hadde noen effekt på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasientens kliniske status og bivirkningsprofilen for abakavir/lamivudin bør tas i betraktning ved vurdering av pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene som er rapportert for abakavir/lamivudi er i overensstemmelse med de kjente sikkerhetsprofilene for abakavir og lamivudin når de blir gitt som separate legemidler. For mange av bivirkningene er det usikkert hvorvidt de er relatert til virkestoffet, det brede spekteret av andre legemidler som brukes i behandling av hiv infeksjon eller om de er et resultat av den underliggende sykdomsprosessen.

Mange av bivirkningene som er angitt i tabellen nedenfor, er vanlige (kvalme, oppkast, diaré, feber, letargi, utslett) hos pasienter med overfølsomhet for abakavir. Pasienter med noen av disse symptomene bør derfor undersøkes nøye med hensyn til slik overfølsomhet (se pkt. 4.4). Svært sjeldne tilfeller av erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse er rapportert i tilfeller der overfølsomhet for abakavir ikke kunne utelukkes. I slike tilfeller bør legemidler som inneholder abakavir, seponeres permanent.

Bivirkningningstabell

Bivirkningene der det anses som en mulighet for at de kan være relatert til abakavir eller lamivudin er angitt nedenfor etter organklasser og absolutt frekvens. Frekvensene er definert som svært vanlige (>1/10), vanlige (>1/100 til <1/10), mindre vanlige (>1/1000 til <1/100), sjeldne (>1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000).

Organklasser	abakavir	lamivudin
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		<i>Mindre vanlige:</i> Nøytropeni og anemi (begge i noen tilfeller alvorlig), trombocytopeni <i>Svært sjeldne:</i> Aplasi av kun røde blodceller
Forstyrrelser i immunsystemet	<i>Vanlige:</i> Overfølsomhet	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<i>Vanlige:</i> Anoreksi <i>Svært sjeldne:</i> Laktacidose	<i>Svært sjeldne:</i> Laktacidose
Nevrologiske sykdommer	<i>Vanlige:</i> Hodepine	<i>Vanlige:</i> Hodepine, insomni <i>Svært sjeldne:</i> Tilfeller av perifer nevrologi (eller parestesi) er rapportert
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		<i>Vanlige:</i> Hoste, nesesyntomer
Gastrointestinale sykdommer	<i>Vanlige:</i> Kvalme, oppkast, diaré <i>Sjeldne:</i> Pankreatitt er rapportert, men en kausal sammenheng med abakavirbehandling er usikkert.	<i>Vanlige:</i> Kvalme, oppkast, magesmerter eller kramper, diaré <i>Sjeldne:</i> Økning i serum amylase. Tilfeller av pankreatitt er rapportert
Sykdommer i lever og galleveier		<i>Mindre vanlige:</i> Forbigående økning i leverenzymene (ASAT, ALAT) <i>Sjeldne:</i> Hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	<i>Vanlige:</i> Utslett (uten systemiske symptomer) <i>Svært sjeldne:</i> Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse	<i>Vanlige:</i> Utslett, alopesi <i>Sjeldne:</i> Angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		<i>Vanlige:</i> Artralgi, muskelsykdommer <i>Sjeldne:</i> Rabdomyolyse
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Vanlige:</i> Feber, letargi, fatigue	<i>Vanlige:</i> Fatigue, malaise, feber

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhet overfor abakavir

Tegn og symptomer på disse overfølsomhetsreaksjonene er angitt nedenfor. Disse symptomene er identifisert enten i kliniske studier eller under overvåking etter markedsføring. Bivirkninger rapportert hos **minst 10 % av pasientene** som hadde en overfølsomhetsreaksjon, er med fet skrift.

Nesten alle pasienter som utvikler overfølsomhetsreaksjoner vil få feber og/eller utslett (vanligvis makulopapulært eller elveblestlignende utslett) som del av syndromet. Reaksjonene har imidlertid forekommet uten utslett eller feber. Andre nøkkelsymptomer omfatter gastrointestinale symptomer, luftveissymptomer eller konstitusjonelle symptomer som letargi og malaise.

<i>Hud</i>	Utslett (vanligvis makulopapulært eller elveblestlignende)
<i>Mage-tarmkanalen</i>	Kvalme, oppkast, diaré, abdominal smerte , munnsår
<i>Luftveiene</i>	Dyspné, hoste , sår hals, "adult respiratory distress syndrome" (ARDS), respirasjonssvikt
<i>Diverse</i>	Feber, letargi, malaise , ødem, lymfadenopati, hypotensjon, konjunktivitt, anafylakse
<i>Nevrologisk/Psykiatrisk</i>	Hodepine , parestesi
<i>Hematologisk</i>	Lymfopeni
<i>Lever/bukspyttkjertel</i> <i>Skjelettmuskulatur</i>	Økte leverfunksjonsverdier , hepatitt, leversvikt Myalgi , i sjeldne tilfeller myolyse, artralgi, økt kreatinfosfokinase
<i>Urologi</i>	Økt kreatinin, nyresvikt

Symptomer relatert til disse overfølsomhetsreaksjonene forverres ved fortsatt behandling og kan bli livstruende, i sjeldne tilfeller har de vært fatale.

Gjenopptatt behandling med abakavir etter en overfølsomhetsreaksjon overfor abakavir, fører til at symptomene kommer raskt tilbake (i løpet av noen timer). Reaksjonene er da vanligvis alvorligere enn den innledende reaksjonen, og kan omfatte livstruende hypotensjon og død. Tilsvarende reaksjoner har også i sjeldne tilfeller oppstått etter gjenopptatt behandling med abakavir hos pasienter som hadde bare ett av nøkkelsymptomene på overfølsomhet (se ovenfor) før abakavir ble seponert, og er i svært sjeldne tilfeller også sett hos pasienter som har gjenopptatt behandling uten foregående symptomer på en overfølsomhetsreaksjon (dvs. pasienter som tidligere har vært ansett som abakavirtolerante).

Metabolske parametre

Kroppsvekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Immunt reaktiveringssyndrom

Ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt, kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert i forbindelse med immun rekonstitusjon. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt, og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, spesielt hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden hiv-sykdom eller langtidseksposering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling. Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsdokumentasjonen som støtter dosering én gang daglig hos pediatriske pasienter kommer fra ARROW-studien (COL105677) hvor 669 hiv-1-infiserte pediatriske pasienter (i alderen 12 måneder til ≤ 17 år) fikk abakavir og lamivudin enten én eller to ganger daglig (se pkt. 5.1). I denne populasjonen var det 104 pediatriske pasienter med hiv-1-infeksjon som veide minst 25 kg som fikk abakavir og lamivudin som abakavir/lamivudin én gang daglig. Ingen ytterligere sikkerhetsrelaterte hendelser er sett hos pediatriske pasienter som ble dosert enten én eller to ganger daglig sammenlignet med voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen spesifikke symptomer eller tegn har blitt identifisert etter akutt overdosering med abakavir eller lamivudin, bortsett fra de som er listet opp som bivirkninger.

Ved overdosering bør pasienten overvåkes for tegn på forgiftning (se pkt. 4.8), og standard støttebehandling bør igangsettes ved behov. Siden lamivudin er dialyserbart, kan kontinuerlig hemodialyse forsøkes ved behandling av overdosering, men dette er ikke undersøkt. Det er ikke kjent om abakavir kan fjernes ved peritoneal dialyse eller hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinfektiva til systemisk bruk, antivirale midler til behandling av hiv-infeksjoner, kombinasjoner. ATC-kode: J05A R02

Virkningsmekanisme: Abakavir og lamivudin er nukleosid reverstranskriptasehemmere (NRTIer), og potente selektive hemmere av hiv-1 og hiv-2 (LAV2 og EHO) replikasjon. Både abakavir og lamivudin metaboliseres sekvensielt av intracellulære kinaser til de respektive 5'-trifosfatene (TP), som er de aktive enhetene. Lamivudin-TP og karbovir-TP (den aktive trifosfatformen av abakavir) er substrater for og konkurrerende hemmere av hiv-reverstranskriptase (RT), men deres antivirale aktivitet er hovedsakelig inkorporering av monofosfatformen inn i den virale DNA-kjeden, som resulterer i kjedeterminering. Trifosfatene av abakavir og lamivudin viser signifikant lavere affinitet for vertcellens DNA-polymeraser.

Det er ikke sett antagonistiske effekter *in vitro* mellom lamivudin og andre antiretrovirale legemidler (testede legemidler: didanosin, nevirapin og zidovudin). Det ble ikke sett antagonistiske effekter på antiviral aktivitet i cellekultur når abakavir ble gitt i kombinasjon med nukleosid reverstranskriptasehemmerene (NRTIs) didanosin, emtricitabin, stavudin, tenofovir eller zidovudin, ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmeren (NNRTI) nevirapin eller proteasehemmeren (PI) amprenavir.

Antiviral aktivitet in vitro

Det er vist at både abakavir og lamivudin hemmer replikasjon av laboratoriestammer og kliniske isolater av hiv i en rekke celletyper, inkludert transformerte T-cellelinjer, linjer fra monocyt/makrofager og primærkulturer av aktiverte perifere blodlymfocytter (PBLer) og monocyt/makrofager. Konsentrasjon av legemidlet nødvendig for å påvirke virusreplikasjon med 50 % (EC_{50}) eller 50 % hemmende konsentrasjon (IC_{50}) varierte i henhold til virus og type vertscelle.

Gjennomsnittlig EC₅₀ for abakavir overfor laboratoriestammer av hiv-1IIIB og hiv-1HXB2 varierte fra 1,4-5,8 mikrom. Median eller gjennomsnittlig EC₅₀-verdier for lamivudin overfor laboratoriestammer av HIV-I varierte fra 0,007-2,3 mikrom. Gjennomsnittlig EC₅₀ overfor laboratoriestammer av HIV-2 (LAV2 og EHO) varierte fra 1,57-7,5 mikrom for abakavir og 0,16-0,51 mikrom for lamivudin.

EC₅₀-verdiene for abakavir overfor hiv-1 Gruppe M subtyper (A-G) varierte fra 0,002-1,179 mikrom, overfor Gruppe O fra 0,022-1,21 mikrom og overfor hiv-2 isolater fra 0,024-0,49 mikrom. For lamivudin varierte EC₅₀-verdiene overfor hiv-1 subtyper (A-G) fra 0,001-0,170 mikrom, overfor Gruppe O fra 0,030-0,160 mikrom og overfor hiv-2 isolater fra 0,002-0,120 mikrom i mononukleære celler fra perifert blod.

HIV-1-prøver ved baseline fra behandlingsnaive personer uten aminosyresubstitusjon forbundet med resistens er evaluert ved bruk av enten multi-syklus Virco Antivirogram™ analyser (n=92 fra COL40263) eller enkelt-syklus Monogram Biosciences PhenoSense™ analyser (n=138 fra ESS30009). Disse resulterte i median EC₅₀-verdier på henholdsvis 0,912 mikrom (varierte fra 0,493-5,017 mikrom) og 1,26 mikrom (varierte fra 0,72-1,91 mikrom) for abakavir og median EC₅₀-verdier på henholdsvis 0,429 mikrom (varierte fra 0,200-2,007 mikrom) og 2,38 mikrom (1,37-3,68 mikrom) for lamivudin.

Fenotypiske følsomhetsanalyser av kliniske isolater fra antiretroviralnaive pasienter med hiv-1 Gruppe M non-subtype B i tre studier har hver rapportert at alle virusene ble totalt følsomme for både abakavir og lamivudin. Disse inkluderte en studie med 104 isolater som inkluderte subtype A og A1 (n=26), C (n=1), D (n=66) og de sirkulerende rekombinante formene (CRFer) AD (n=9), CD (n=1), og en kompleks intersubtype rekombinant cpx (n=1), en annen studie med 18 isolater inkludert subtype G (n=14) og CRF_AG (n=4) fra Nigeria, og en tredje studie med seks isolater (n=4 CRF_AG, n=1 A og n=1 ikke avklart) fra Abidjan (Elfenbenskysten).

hiv-1-isolater (CRF01_AE, n=12, CRF02_AG, n=12, og subtype C eller CRF_AC, n=13) fra 37 ubehandlede pasienter i Afrika og Asia var følsomme overfor abakavir (IC₅₀ <2,5 ganger endring), og lamivudin (IC₅₀ <3,0 ganger endring) unntatt for to CRF02_AG-isolater med endringer på 2,9 og 3,4 ganger for abakavir. Gruppe O-isolater fra antiretroviralnaive pasienter testet for lamivudinaktivitet var svært sensitive.

Kombinasjon av abakavir og lamivudin har vist antiviral aktivitet i cellekulturer overfor non- subtype B-isolater og hiv-2-isolater med ekvivalent antiretroviral aktivitet som for subtype B-isolater.

Resistens

Resistens in vivo

Abakavirresistente isolater av hiv-1 har blitt selektert *in vitro* i villtypestammer av hiv-1 (HXB2), og er forbundet med spesifikke genotypiske endringer i RT-kodonregionen (kodon M184V, K65R, L74V og Y115). Seleksjon for M184V-mutasjonen forekom først og resulterte i en dobling i IC₅₀. Kontinuerlig tilførsel av legemidlet i økende konsentrasjoner resulterte i seleksjon av dobbel RT-mutant 65R/184V og 74V/184V eller trippel RT-mutant 74V/115Y/184V. To mutasjoner ga en 7-8 ganger endring i følsomhet overfor abakavir, og kombinasjon av tre mutasjoner var nødvendig for å gi >8 ganger endring i følsomhet. Tilførsel av et zidovudinresistent klinisk isolat RTMC resulterte også i seleksjon for 184V-mutasjonen.

hiv-1-resistens overfor lamivudin involverer utviklingen av en M184I eller, mer vanlig, M184V aminosyreforandring nær det aktive området av den virale RT. Tilførsel av hiv-1 (HXB2) i nærvær av økende konsentrasjoner av lamivudin (3TC) resulterte i høye nivåer (>100 til >500 ganger) av lamivudinresistente virus, og RT M184I- eller V-mutasjonen er raskt selektert. IC₅₀ for villtype HXB2 er 0,24-0,60 mikrom, mens IC₅₀ for M184V inneholdende HXB2 er >100 til 500 mikrom.

Antiviral behandling i henhold til genotypisk/fenotypisk resistens

Resistens in vivo (behandlingsnaive pasienter)

M184V eller M184I variantene oppstår hos hiv-1-infiserte pasienter som har fått antiretroviral behandling som inneholder lamivudin.

Isolater fra de fleste pasientene som fikk virologisk svikt med et regime som inneholdt abakavir i pivotale kliniske studier, viste enten ingen endringer fra baseline (45 %) relatert til nukleosid reverstranskriptasehemmere eller kun M184V eller M184I seleksjon (45 %). Den samlede seleksjonsfrekvensen for M184V eller M184I var høy (54 %), og seleksjonen av L74V (5 %), K65R (1 %) og Y115F (1 %) var mindre vanlig (se tabell nedenfor). Å inkludere zidovudin i regimet har vist å redusere forekomsten av L74V og K65R seleksjon ved tilstedeværelse av abakavir (med zidovudin: 0/40, uten zidovudin: 15/192, 8 %).

Behandling	abakavir + combivir ¹	abakavir + lamivudin + ikke-nukleoside revers transkriptase-hemmer	abakavir + lamivudin + proteasehemmer (eller proteasehemmer/ritonavir)	Totalt
Antall personer	282	1094	909	2285
Antall virologisk svikt	43	90	158	306
Antall genotyper i behandling	40 (100 %)	51 (100 %) ²	141 (100 %)	232 (100 %)
K65R	0	1 (2 %)	2 (1 %)	3 (1 %)
L74V	0	9 (18%)	3 (2 %)	12 (5 %)
Y115F	0	2 (4 %)	0	2 (1 %)
M184V/I	34 (85 %)	22 (43 %)	70 (50 %)	126 (54 %)
TAMer ³	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

¹ Combivir er en fast dosekombinasjon av lamivudin og zidovudin

² Inkluderer 3 ikke-virologisk svikt og 4 ubekreftede virologisk svikt

³ Antall personer med ≥ 1 tymidinanaloge mutasjoner (TAMer).

Tymidinanaloge mutasjoner kan bli selektert når tymidinanaloger er forbundet med abakavir. I en metaanalyse av 6 kliniske studier ble ikke tymidinanaloge mutasjoner selektert ved regimer som inneholdt abakavir uten zidovudin (0/127), men ble selektert ved regimer som inneholdt abakavir og tymidinanalogen zidovudin (22/86, 26 %).

Resistens in vivo (pasienter som tidligere har fått behandling)

M184V eller M184I variantene oppstår hos hiv-1-infiserte pasienter som har fått antiretroviral behandling som inneholdt lamivudin, og gir høy grad av lamivudinresistens. Data *in vitro* tyder på at å fortsette med lamivudin i antiretroviralt regime til tross for utviklingen av M184V, kan gi gjenværende antiretroviral aktivitet (sannsynligvis ved nedsatt replikasjonskapasitet, såkalt "viral fitness"). Den kliniske relevansen av disse funnene er ikke fastslått. De kliniske dataene som er tilgjengelige er svært begrensede og utelukker enhver pålitelig konklusjon på feltet. Under alle omstendigheter bør initiering med følsomme nukleosid reverstranskriptasehemmere alltid foretrekkes fremfor å beholde behandling med lamivudin. Fortsatt behandling med lamivudin til tross for M184V-mutasjon bør derfor kun vurderes i tilfeller der ingen andre aktive nukleosid reverstranskriptasehemmere er tilgjengelige

Klinisk signifikant reduksjon i følsomhet for abakavir er vist i kliniske isolater fra pasienter med ukontrollert virusreplikasjon, som tidligere har blitt behandlet med og som er resistente overfor andre

nukleosidhemmere. I en metaanalyse av 5 kliniske studier med 166 personer der abakavir ble lagt til for å intensivere behandlingen, hadde 123 (74 %) M184V/I, 50 (30 %) hadde T215Y/F, 45 (27 %) hadde M41L, 30 (18 %) hadde K70R og 25 (15 %) hadde D67N. K65R var fraværende og L74V og Y115F var mindre vanlig (≤ 3 %). Logistisk regresjonsmodellering av den forutsigende verdien for genotype (justert for baseline plasma hiv-1RNA [vRNA], CD4+ celletall, antall og varighet av tidligere antiretrovirale behandlinger) viste at forekomsten av 3 eller flere mutasjoner forbundet med resistens overfor nukleosid reverstranskriptasehemmere var forbundet med redusert respons ved uke 4 ($p=0,015$) eller 4 eller flere mutasjoner ved median uke 24 ($p\leq 0,012$). I tillegg gir innsetningen av kompleks ved posisjon 69 eller mutasjonen Q151M, oftest funnet i kombinasjon med A62V, V75I, F77L og F116Y, høy grad av abakavirresistens.

Reverstranskriptasemutasjon ved baseline	Uke 4 (n=166)		
	n	Median endring vRNA ($\log_{10}$ c/ml)	Prosent med <400 kopier/ml vRNA
Ingen	15	-0,96	40 %
M184V alene	75	-0,74	64 %
Enhver NRTI-mutasjon	82	-0,72	65 %
2 vilkårlige mutasjoner forbundet med NRTI	22	-0,82	32 %
3 vilkårlige mutasjoner forbundet med NRTI	19	-0,30	5 %
4 eller flere mutasjoner forbundet med NRTI	28	-0,07	11 %

Fenotypisk resistens og kryssresistens

Fenotypisk resistens overfor abakavir krever M184V med minst en annen abakavirselektert mutasjon, eller M184V med flere tymidinanaloge mutasjoner. Fenotypisk kryssresistens mot andre nukleosid reverstranskriptasehemmere med M184V eller M184I mutasjon alene er begrenset. Zidovudin, didanosin, stavudin og tenofovir beholder sin antiretrovirale aktivitet mot slike hiv-1-varianter. Tilstedeværelse av M184V med K65R fører til kryssresistens mellom abakavir, tenofovir, didanosin og lamivudin, og M184V med L74V fører til kryssresistens mellom abakavir, didanosin og lamivudin. Tilstedeværelse av M184V med Y115F fører til kryssresistens mellom abakavir og lamivudin. Lett tilgjengelige algoritmer til fortolkning av genotypisk legemiddelresistens og kommersielt tilgjengelige følsomhetstester har etablert kliniske cut-off punkter for redusert aktivitet av abakavir og lamivudin som separate legemidler som forutsier følsomhet, delvis følsomhet eller resistens, basert på enten direkte måling av følsomhet eller ved beregning av hiv-1-resistent fenotype fra viral genotype. Disse nåværende anbefalte resistensalgoritmer kan brukes som veiledning i hensiktsmessig bruk av abakavir og lamivudin.

Det er sannsynligvis ingen kryssresistens mellom abakavir eller lamivudin og andre antiretrovirale legemiddelgrupper som for eksempel proteasehemmere eller ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere.

Klinisk erfaring

Klinisk erfaring med kombinasjon av abakavir og lamivudin som et én gang daglig regime, er hovedsakelig basert på fire studier med behandlingsnaive personer. CNA30021, EPZ104057 (HEAT-studien), ACTG5202 og CNA109586 (ASSERT-studien) og to studier med pasienter som tidligere har fått behandling, CAL30001 og ESS30008

Behandlingsnaive pasienter

Kombinasjonen av abakavir og lamivudin gitt som én gang daglig doseringsregime er støttet av en 48 ukers multisenter, dobbelblind, kontrollert studie (CNA30021) av 770 hiv-infiserte behandlingsnaive voksne. Dette var hovedsakelig asymptomatiske hiv-infiserte pasienter (CDC stadium A). De ble randomisert til å få enten abakavir (ABC) 600 mg én gang daglig eller 300 mg to ganger daglig, i kombinasjon med lamivudin 300 mg én gang daglig og efavirenz (EFV) 600 mg én gang daglig. Resultatene er sammenfattet ut fra undergrupper i tabellen nedenfor:

Effektresultater ved Uke 48 i CNA30021 per baseline kategori for HIV-1 RNA og CD4 (ITT-TLOVR ART naive personer).

	ABC én gang daglig +3TC+EFV (n=384)	ABC to ganger daglig+3TC+EFV (n=386)
ITT-E populasjon TLOVR analysis	Andel med hiv-1 RNA <50 kopier/ml	
Alle personer inkludert i studien	253/384 (66 %)	261/386 (68 %)
RNA-kategori ved baseline <100 000 kopier/ml	141/217 (65 %)	145/217 (67 %)
RNA-kategori ved baseline ≥100 000 kopier/ml	112/167 (67 %)	116/169 (69 %)
Baseline CD4-kategori <50	3/6 (50 %)	4/6 (67 %)
Baseline CD4-kategori 50-100	21/40 (53 %)	23/37 (62 %)
Baseline CD4-kategori 101-200	57/85 (67 %)	43/67 (64 %)
Baseline CD4-kategori 201-350	101/143 (71 %)	114/170 (67 %)
Baseline CD4-kategori >350	71/109 (65 %)	76/105 (72 %)
>1 log reduksjon i hiv RNA eller <50 kopier/ml Alle pasienter	372/384 (97 %)	373/386 (97 %)

Liknende kliniske resultater (punkttestimat for behandlingsforskjell: -1,7, 95 % KI-8,4, 4,9) ble observert for begge regimene. Ut ifra disse resultatene kan det med 95 % konfidens konkluderes med at den sanne forskjellen ikke er større enn 8,4 % i favør av det to ganger daglige doseringsregimet. Denne potensielle forskjellen er tilstrekkelig liten til å trekke en samlet konklusjon om ”non-inferiority” for abakavir gitt én gang daglig over abakavir gitt to ganger daglig.

Det var en lav, tilsvarende total forekomst av virologisk svikt (virusmengde >50 kopier/ml) i gruppene for behandling både én og to ganger daglig (henholdsvis 10 % og 8 %). I de få prøvene hvor genotypisk analyse ble foretatt, var det tendens til en hyppigere forekomst av mutasjoner forbundet med nukleoside reverstranskriptasehemmer i regimet der abakavir ble gitt én gang daglig kontra to ganger daglig. På grunn av begrensede data fra denne studien, kunne det ikke trekkes en sikker konklusjon.

Det er motstridende data i noen komparative studier med abakavir/lamivudin, dvs. HEAT. ACTG5202 og ASSERT:

EPZ104057 (HEAT-studien) var en randomisert, dobbelblind, placebokontrollert, 96 ukers multisenterstudie med hovedformål å evaluere den relative effekten av abakavir/lamivudin (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) og tenofovir/emtricitabin (TDF/FTC, 300 mg/200 mg). Begge ble gitt én gang daglig i kombinasjon med lopinavir/ritonavir (LPV/r, 800 mg/200 mg) til hiv-smittede, behandlingsnaive voksne. Primæreffektanalysen ble utført ved uke 48, og studien fortsatte til uke 96 og viste ”non-inferiority”. Resultatene er sammenfattet nedenfor:

Virologisk respons basert på plasma hiv-1 RNA <50 kopier/ml

ITT-eksponert populasjon M=F bytting inkludert

Virologisk respons	ABC/3TC +LPV/r (N=343)		TDF/FTC + LPV/r (N=345)	
	Uke 48	Uke 96	Uke 48	Uke 96
Samlet respons (stratifisert ved baseline hiv-1 RNA)	231/343 (68 %)	205/343 (60 %)	232/345 (67 %)	200/345 (58 %)
Respons ved baseline hiv-1 RNA <100 000 kopier/ml	134/188 (71 %)	118/188 (63 %)	141/205 (69 %)	119/205 (58 %)
Respons ved baseline hiv-1 RNA ≥100 000 kopier/ml	97/155 (63 %)	87/155 (56 %)	91/140 (65 %)	81/140 (58 %)

En lignende virologisk respons ble observert for begge regimer (punkttestimat for behandlingsforskjell ved uke 48: 0,39 %, 95 % KI: -6,63, 7,40).

ACTG 5202-studien var en multisenter, komparativ, randomisert studie med dobbeltblindet abakavir/lamivudin eller emtricitabin/tenofovir i kombinasjon med åpen efavirenz eller atazanavir/ritonavir hos hiv-1-infiserte behandlingsnaive pasienter. Pasientene ble stratifisert ved screening basert på plasma hiv-1 RNA-nivåer <100 000 og ≥100 000 kopier/ml.

En interimanalyse fra ACTG 5202 viste at abakavir/lamivudin var forbundet med en statistisk signifikant høyere risiko for virologisk svikt sammenlignet med emtricitabin/tenofovir (definert som virusmengde >1000 kopier/ml ved eller etter 16 uker og før 24 uker eller hiv-RNA-nivåer >200 kopier/ml ved eller etter 24 uker) hos pasienter med screening virusmengde ≥100 000 kopier/ml (estimert hazard ratio: 2,33, 95 % KI: 1,46, 3,72, p=0,0003). “The Data Safety Monitoring Board” (DSMB) anbefalte å vurdere bytte av behandling hos alle personene i gruppen med høy virusmengde på grunn av den observerte effektforskjellen. Personene i gruppen med lav virusmengde forble blindet og fortsatte i studien.

Analyse av data fra personer i gruppen med lav virusmengde viste ingen påviselig forskjell i andelen av pasienter uten virologisk svikt ved uke 96 avhengig av hvilket tredje legemiddel/nukleosid som ble brukt. Resultatene er vist nedenfor:

- 88,3 % med ABC/3TC vs. 90,3 % med TDF/FTC, når tatt med atazanavir/ritonavir som tredje legemiddel, behandlingsforskjell -2,0 % (95 % KI -7,5 %, 3,4 %)
- 87,4 % med ABC/3TC vs. 89,2 % med TDF/FTC, når tatt med efavirenz som tredje legemiddel, behandlingsforskjell -1,8 % (95 % KI -7,5 %, 3,9 %).

CNA109586 (ASSERT-studien), en multisenter, åpen, randomisert studie med abakavir/lamivudin (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) og tenofovir/emtricitabin (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), begge gitt én gang daglig sammen med efavirenz (EFV, 600 mg) til ART-naive, HLA-B*5701-negative, hiv-1-infiserte voksne. De virologiske resultatene er sammenfattet i tabellen nedenfor:

Virologisk respons ved uke 48, ITT-eksponert populasjon <50 kopier/ml TLOVR

	ABC/3TC + EFV (N=192)	TDF/FTC + EFV (N=193)
--	--------------------------	--------------------------

Samlet respons	114/192 (59 %)	137/193 (71 %)
Respons ved baseline hiv-1 RNA <100 000 kopier/ml	61/95 (64 %)	62/83 (75 %)
Respons ved baseline hiv-1 RNA ≥100 000 kopier/ml	53/97 (55 %)	75/110 (68 %)

Ved uke 48 ble det observert en lavere andel av virologisk respons for ABC/3TC sammenlignet med TDF/FTC (punkttestimat for behandlingsforskjell: 11,6 %, 95 % KI: 2,2, 21,1).

Pasienter som tidligere har fått antiretroviral behandling

Data fra to studier, CAL30001 og ESS30008 viste at abakavir/lamivudin én gang daglig har tilsvarende virologisk effekt som 300 mg abakavir to ganger daglig pluss 300 mg lamivudin én gang daglig eller 150 mg to ganger daglig hos tidligere behandlede pasienter.

I studien CAL30001, ble 182 pasienter som tidligere hadde fått antiretroviral behandling med virologisk svikt randomisert og fikk behandling med enten abakavir/lamivudin gitt én gang daglig eller abakavir 300 mg to ganger daglig pluss lamivudin 300 mg én gang daglig, begge i kombinasjon med tenofovir og en proteasehemmer eller en ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer i 48 uker. Tilsvarende reduksjoner i hiv-1 RNA målt som gjennomsnittlig areal under kurven minus baseline ble observert, og indikerte at gruppen som fikk abakavir/lamivudin ikke var dårligere ("non-inferior") enn gruppen som fikk abakavir pluss lamivudin to ganger daglig (AAUCMB, henholdsvis -1,65 log₁₀ kopier/ml mot -1,83 log₁₀ kopier/ml, 95 % KI -0,13, 0,38). Andel med hiv-1 RNA <50 kopier/ml (50 % vs. 47 %) og < 400 kopier/ml (54 % vs. 57 %) ved uke 48 var også tilsvarende i hver gruppe (ITT-populasjon). Da kun pasienter som tidligere var blitt moderat behandlet med antiretrovirale midler var inkludert i denne studien med en ubalanse i baseline virusmengde mellom armene, bør disse resultatene tolkes med forsiktighet.

I studien ESS30008, ble 260 pasienter med virologisk suppresjon som fikk et førstelinjebehandlingsregime som inneholdt abakavir 300 mg pluss lamivudin 150 mg, begge gitt to ganger daglig, samt en proteasehemmer eller en ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer, randomisert til å fortsette med dette regimet eller bytte til abakavir/lamivudin pluss en proteasehemmer eller en ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer i 48 uker. Resultater ved uke 48 antydte at gruppen med abakavir/lamivudin ble forbundet med et tilsvarende virologisk utfall ("non-inferior") sammenliknet med gruppen abakavir pluss lamivudin, basert på andel av pasienter med hiv-1 RNA <50 kopier/ml (henholdsvis 90 % og 85 %, 95 % KI -2,7, 13,5).

En genotypisk sensitivitetsscore (GSS) er ikke etablert av innehaver av markedsføringstillatelsen for kombinasjonen abakavir/lamivudin. Andelen tidligere behandlede pasienter i CAL30001-studien med hiv-RNA <50 kopier/ml ved uke 48 ved genotypisk sensitivitetsscore i optimalisert bakgrunnsbehandling (OBB) er oppført i tabellen. Betydningen av viktige IAS-USA-klassifiserte mutasjoner som respons på abakavir eller lamivudin og mutasjoner forbundet med multi-nukleosid reverstranskriptasehemmer-resistens ut fra antall mutasjoner ved baseline ble også evaluert. GSS ble innhentet fra Monogram-rapporter der følsomme virus ble tillagt verdiene "1-4" basert på antall legemidler i regimet og virus med redusert følsomhet ble tillagt verdien "0". Genotypisk sensitivitetsscore ble ikke innhentet for alle pasientene ved baseline. Tilsvarende andel pasienter i abakavirarmene én gang daglig og to ganger daglig i CAL30001 hadde GSS score <2 eller ≥2 og en vellykket undertrykking til <50 kopier/ml innen uke 48.

Andelen pasienter i CAL30001 med <50 kopier/ml ved uke 48 med genotypisk sensitivitetsskår ved OBB og antall mutasjoner ved baseline

	ABC/3TC FDC QD (n=94)				ABC 2 ganger/dag +3TC 1 gang/dag (n=88)
	Antall mutasjoner ved baseline ¹				
Genotypisk SS ved OBB	Alle	0-1	2-5	6+	Alle
≤2	10/24 (42 %)	3/24 (13 %)	7/24 (29 %)	0	12/26 (46 %)
>2	29/56 (52 %)	21/56 (38 %)	8/56 (14 %)	0	27/56 (48 %)
Ikke kjent	8/14 (57 %)	6/14 (43 %)	2/14 (14 %)	0	2/6 (33 %)
Alle	47/94 (50 %)	30/94 (32 %)	17/94 (18 %)	0	41/88 (47 %)

¹ Viktige IAS-USA-definerte mutasjoner for abakavir eller lamivudin og mutasjoner forbundet med multi-NRTI resistens

I studiene CNA109586 (ASSERT) og CNA300021 med behandlingsnaive pasienter, ble genotypedata kun anskaffet for en undergruppe pasienter ved screening eller baseline, samt for de pasientene som oppfylte kriteriene for virologisk svikt. Deler av dataene tilgjengelig fra CNA30002 er oppført i tabellen nedenfor for undergruppen av pasienter, men må tolkes med forsiktighet. Følsomhetsskår for legemidlene ble angitt for hver av pasientenes virale genotype ved bruk av ANRS 2009 hiv-1 genotypisk legemiddelresistensalgoritme. Hvert legemiddel i regimet som det var følsomhet for fikk en skår på 1, og hvert legemiddel ANRS-algoritmen antok resistens for fikk en skår på 0.

Andel pasienter i CNA300021 med <50 kopier/ml ved uke 48 med genotypisk sensitivitetsskår ved OBB og antall mutasjoner ved baseline

	ABC 1 gang/dag + 3TC 1 gang/dag + EFV 1 gang/dag (N=384)				ABC 2 ganger/dag+ 3TC 1 gang/dag + EFV 1 gang/dag (N=386)
	Antall mutasjoner ved baseline ¹				
Genotypisk SS ved OBB	Alle	0-1	2-5	6+	Alle
≤2	2/6 (33 %)	2/6 (33 %)	0	0	3/6 (50 %)
>2	58/119 (49 %)	57/119 (48 %)	1/119 (<1 %)	0	57/114 (50 %)
Alle	60/125 (48 %)	59/125 (47 %)	1/125 (<1 %)	0	60/120 (50 %)

¹ Viktige IAS-USA (Des 2009) definerte mutasjoner for abakavir eller lamivudin

Pediatrisk populasjon

En sammenligning av regimene med dosering av abakavir og lamivudin én gang daglig versus to ganger daglig, ble gjort i en randomisert, multisenter, kontrollert studie med hiv-infiserte pediatriske pasienter. 1206 pediatriske pasienter i alderen 3 måneder til 17 år ble inkludert i ARROW-studien (COL105677) og ble dosert etter de vektbaserte doseringsanbefalingene i Verdens helseorganisasjons retningslinjer for behandling (Antiretroviral therapy of hiv infection in infants and children, 2006). Etter 36 uker med behandling to ganger daglig med abakavir og lamivudin, ble 669 kvalifiserte pasienter randomisert til enten å fortsette med dosering to ganger daglig eller bytte til dosering én gang daglig med abakavir og lamivudin i minst 96 uker til. Innenfor denne populasjonen fikk 104 pasienter, som veide minst 25 kg, 600 mg abakavir og 300 mg lamivudin som abakavir/lamivudin én gang daglig med en median varighet av eksponering på 596 dager.

Blant de 669 pasientene randomisert i denne studien (i alderen 12 måneder til ≤17 år), ble det vist at gruppen som fikk abakavir/lamivudin én gang daglig ikke var dårligere ("non-inferior") enn gruppen som ble dosert to ganger daglig i henhold til en prespesifisert "non-inferiority" margin på -12 %, for det primære endepunktet <80 kopier/ml ved uke 48 og også ved sekundært endepunkt i uke 96 samt alle andre terskelverdier testet (<200 kopier/ml, <400 kopier/ml, <1000 kopier/ml). Alle sammen var godt innenfor marginen for "non-inferiority". Analyser av undergrupper for heterogenitet mellom én versus to ganger daglig viste ingen signifikant effekt av kjønn, alder eller virusmengde på randomiseringstidspunktet. Konklusjonene støttet "non-inferiority" uavhengig av analysemetode.

Blant de 104 pasientene som fikk abakavir/lamivudin, inkludert de mellom 40-25 kg, var virussuppresjonen tilsvarende.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er vist at kombinasjonstabletten av abakavir/lamivudin med fast dosesammensetning (FDK) er bioekvivalent med lamivudin og abakavir gitt hver for seg. Dette ble vist i en enkeltdose, 3-armet overkrysnings-bioekvivalensstudie av FDK (fastende) versus 2×300 mg abakavir tabletter pluss 2×150 mg lamivudin tabletter (fastende) versus FDK gitt sammen med et fettrikt måltid, til friske frivillige (n=30). I fastende tilstand var det ingen signifikant forskjell i absorpsjonsgraden, målt som areal under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) og maksimal konsentrasjon (C_{max}), for hver komponent. Det ble heller ikke observert noen klinisk signifikant effekt av mat når FDK ble gitt i fastende tilstand eller etter måltid. Disse resultatene tyder på at FDK kan tas med eller uten mat. De farmakokinetiske egenskapene til lamivudin og abakavir er beskrevet nedenfor.

Absorpsjon

Abakavir og lamivudin absorberes raskt og godt fra gastrointestinaltrakten etter peroral administrering. Den absolutte biotilgjengeligheten av peroralt abakavir og lamivudin hos voksne er henholdsvis ca. 83 % og 80-85 %. Gjennomsnittlig tid til maksimale serumkonsentrasjoner (t_{max}) av abakavir og lamivudin er henholdsvis ca. 1,5 time og 1,0 time. Etter en enkeltdose på 600 mg abakavir er gjennomsnittlig (CV) C_{max} 4,26 mikrogram/ml (28 %) og gjennomsnittlig (CV) AUC_{∞} er 11,95 mikrogram·time/ml (21 %). Etter gjentatte perorale doseringer av lamivudin 300 mg én gang daglig i syv dager, var gjennomsnittlig (CV) ”steady state” C_{max} 2,04 mikrogram/ml (26 %) og gjennomsnittlig (CV) AUC_{24} 8,87 mikrogram·time/ml (21 %).

Distribusjon

Studier med abakavir og lamivudin viste at det gjennomsnittlige tilsynelatende distribusjonsvolumet etter intravenøs administrering er henholdsvis 0,8 liter/kg og 1,3 liter/kg. Plasmaproteinbindingsstudier *in vitro* indikerer at abakavir kun bindes i liten til moderat grad (~49 %) til humane plasmaproteiner ved terapeutiske konsentrasjoner. Lamivudin har lineær farmakokinetikk i det terapeutiske doseområdet og viser begrenset plasmaproteinbinding *in vitro* (<36 %). Dette indikerer liten sannsynlighet for interaksjoner med andre legemidler ved fortrengning av plasmaproteinbinding.

Data viser at abakavir og lamivudin penetrerer sentralnervesystemet (CNS) og når cerebrospinalvæsken (CSF). Studier med abakavir viser et forhold mellom CSF og plasma AUC på mellom 30-44 %. De observerte verdiene for maksimalkonsentrasjonene er 9 ganger større enn IC_{50} for abakavir på 0,08 mikrogram/ml eller 0,26 mikromol når 600 mg abakavir gis to ganger daglig. Det gjennomsnittlige forholdet mellom CSF/serum lamivudinkonsentrasjoner 2-4 timer etter peroral administrering var ca. 12 %. Det nøyaktige omfanget av lamivudins CNS-penetrering og sammenhengen med klinisk effekt er ikke kjent.

Biotransformasjon

Abakavir metaboliseres hovedsakelig i lever, og ca. 2 % av administrert dose utskilles uendret via nyrene. De viktigste metabolismeveiene hos menneske er via alkoholdehydrogenase og glukuronidering, med dannelse av 5'-karboksylsyre og 5'-glukuronidet som utgjør ca. 66 % av administrert dose. Disse metabolittene utskilles i urinen.

Metabolisme er en mindre viktig eliminasjonsvei for lamivudin. Lamivudin utskilles hovedsakelig i uendret form via nyrene. Sannsynligheten for metabolske legemiddelinteraksjoner med lamivudin er lav pga. liten grad av hepatisk metabolisme (5-10 %).

Eliminasjon

Den gjennomsnittlige halveringstid for abakavir er ca. 1,5 timer. Det er ingen betydelig akkumulasjon av abakavir etter gjentatte perorale doser abakavir på 300 mg to ganger daglig. Eliminering av abakavir skjer via hepatisk metabolisme med påfølgende utskillelse av metabolitter, hovedsakelig i urinen. Metabolittene og uendret abakavir utgjør i urinen ca. 83 % av administrert dose abakavir. Resten elimineres i fæces.

Den observerte halveringstiden for lamivudin er 5-7 timer. Den gjennomsnittlige systemiske clearance av lamivudin er ca. 0,32 liter/time/kg, hovedsakelig ved renal clearance (>70 %) via det organiske kationtransportsystemet. Studier med pasienter med nedsatt nyrefunksjon viser at eliminering av lamivudin påvirkes av nedsatt nyrefunksjon. Abacavir/Lamivudin Mylan anbefales ikke til pasienter med kreatininclearance <30 ml/minutt da nødvendig dosereduksjon ikke kan foretas (se pkt. 4.2).

Intracellulær farmakokinetikk

I en studie med 20 hiv-infiserte pasienter som fikk abakavir 300 mg to ganger daglig, hvor kun én dose på 300 mg ble tatt før prøveperioden over 24 timer, var den geometriske gjennomsnittlige intracellulære halveringstiden for terminalt karbovir-TP ved "steady state" 20,6 timer. Sammenliknet, var den geometriske gjennomsnittlige halveringstiden for abakavir i plasma i denne studien på 2,6 timer. I en overkrysningsstudie (crossover study) med 27 hiv-infiserte pasienter, var intracellulære karbovir-TP-eksponeringer høyere for regimet med abakavir 600 mg én gang daglig ($AUC_{24,ss} +32\%$, $C_{maks24,ss} +99\%$ og $C_{trough} +18\%$) sammenliknet med regimet på 300 mg to ganger daglig. For pasienter som fikk lamivudin 300 mg én gang daglig, var den terminale intracellulære halveringstiden for lamivudin-TP forlenget til 16-19 timer, sammenliknet med halveringstiden for lamivudin i plasma på 5-7 timer. I en overkrysningsstudie (crossover study) med 60 friske frivillige, var intracellulære lamivudin-TP farmakokinetiske parametere tilsvarende ($AUC_{24,ss}$ og $C_{maks24,ss}$) eller lavere ($C_{trough} -24\%$) for regimet med lamivudin 300 mg én gang daglig sammenliknet med regimet med lamivudin 150 mg to ganger daglig. Samlet støtter disse dataene bruk av lamivudin 300 mg og abakavir 600 mg én gang daglig for behandling av hiv-infiserte pasienter. I tillegg har effekten og sikkerheten av denne kombinasjonen gitt én gang daglig blitt vist i en pivotal klinisk studie (CNA30021, se klinisk erfaring).

Spesielle pasientpopulasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetiske data finnes separat for abakavir og lamivudin.

Abakavir metaboliseres hovedsakelig i lever. Abakavirs farmakokinetikk er undersøkt hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh verdi 5-6) som fikk en enkeltdose på 600 mg, median (range) AUC verdi var 24,1 (10,4 til 54,8) $\mu\text{g}\cdot\text{time}/\text{ml}$. Resultatene viste at det var en gjennomsnittlig (90% KI) økning på 1,89 ganger [1,32; 2,70] i AUC for abakavir og en økning på 1,58 ganger [1,22; 2,04] i abakavirs elimineringshalveringstid. På grunn av betydelig variasjon i eksponering for abakavir er det ikke mulig å gi endelig anbefaling for dosereduksjon for pasienter med lettere nedsatt leverfunksjon.

Data fra pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon viser at lamivudins farmakokinetikk ikke påvirkes signifikant av nedsatt leverfunksjon.

Basert på data for abakavir så anbefales ikke Abacavir/Lamivudin Mylan til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetiske data finnes for abakavir og lamivudin alene. Abakavir metaboliseres hovedsakelig i leveren, og ca. 2 % abakavir utskilles uendret i urinen. Farmakokinetikken til abakavir hos pasienter med terminal nyresykdom tilsvarer den hos pasienter med normal nyrefunksjon. Studier med lamivudin viser at plasmakonsentrasjoner (AUC) er økt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon på

grunn av nedsatt clearance. Abacavir/Lamivudin Mylan anbefales ikke til pasienter med kreatininclearance <30 ml/minutt da nødvendig dosereduksjon ikke kan foretas.

Eldre

Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelig for pasienter >65 år.

Barn

Abakavir absorberes raskt og godt hos barn etter inntak av perorale formuleringer. Pediatriske farmakokinetikkstudier har vist at dosering én gang daglig gir identisk AUC₂₄ som dosering to ganger daglig av den samme totale daglige dosen for både mikstur og tablettformuleringer.

Den absolutte biotilgjengeligheten av lamivudin (ca. 58-66 %) var lavere og mer variabel hos pediatriske pasienter under 12 år. Pediatriske farmakokinetikkstudier med tablettformuleringene har imidlertid vist at dosering én gang daglig gir identisk AUC₂₄ som dosering to ganger daglig av den samme totale daglige dosen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Med unntak av en negativ mikronukleustest *in vivo* hos rotte, er det ingen data tilgjengelig med hensyn til effekten av kombinasjonen av abakavir og lamivudin hos dyr.

Mutagenitet og karsinogenitet

Verken abakavir eller lamivudin var mutagene i bakterietester, men i likhet med andre nukleosidanaloger hemmes cellulær DNA-replikasjon i *in vitro* tester hos pattedyr, slik som muselymfomtesten. Resultatene fra en mikronukleustest *in vivo* hos rotte, med abakavir og lamivudin i kombinasjon, var negative.

Lamivudin har ikke vist gentoksisk aktivitet i studier *in vivo* ved doser som ga plasmakonsentrasjoner på opptil 40-50 ganger høyere enn kliniske plasmakonsentrasjoner. Ved testing av høye konsentrasjoner har abakavir et svakt potensiale til å forårsake kromosomskader både *in vitro* og *in vivo*.

Det karsinogene potensialet av kombinasjonen abakavir og lamivudin er ikke testet. I perorale langtidskarsinogenitetsstudier hos rotte og mus, viste ikke lamivudin noe karsinogent potensiale. Karsinogenitetsstudier med peroralt administrert abakavir hos mus og rotte viste en økning i forekomsten av maligne og ikke-maligne tumorer. Maligne tumorer oppstod i forhudskjertelen hos hannedyr og klitoriskjertelen hos hunndyr i begge arter, og i skjoldbruskkjertelen hos hannrotte og i leveren, urinblæren, lymfeknuter og underhuden hos hunnrotte.

Flesteparten av disse tumorene oppstod ved den høyeste dosen abakavir på 330 mg/kg/dag hos mus og 600 mg/kg/dag hos rotte. Unntaket var tumor i forhudskjertelen som oppstod ved doser på 110 mg/kg hos mus. Den systemiske eksponeringen ved dosenivå som ikke ga effekt hos mus og rotte var tilsvarende 3 og 7 ganger den humane systemiske eksponeringen under behandling. Mens den kliniske relevansen av disse funnene ikke er kjent, tyder disse dataene på at en karsinogen risiko hos mennesker oppveies av den potensielle kliniske nytten.

Toksisitet ved gjentatt dosering

I toksikologistudier førte behandling med abakavir hos rotte og ape til økt levervekt. Den kliniske betydningen av dette er ikke kjent. I kliniske studier er det ingen tegn på at abakavir er hepatotoksisk. Hos mennesker er det heller ikke observert autoinduksjon av metabolismen av abakavir eller induksjon av metabolismen av andre legemidler som metaboliseres i lever.

Det ble observert lett myokardial degenerasjon i hjertet hos mus og rotte etter administrering av abakavir i to år. De systemiske eksponeringene tilsvarte 7-24 ganger forventet systemisk eksponering hos mennesker. Den kliniske betydningen av disse funnene er ikke fastslått.

Reproduksjonstoksikologi

I reproduksjonstoksisitetsstudier hos dyr er det vist at lamivudin og abakavir krysser placenta.

Lamivudin var ikke teratogent i dyrestudier, men det var indikasjoner på en økning i tidlig embryonal død hos kanin ved relativt lave systemiske eksponeringer som kan sammenliknes med de som ble oppnådd hos mennesker. En tilsvarende effekt ble ikke sett hos rotte, selv ved svært høye systemiske eksponeringer.

Abakavir har vist toksisitet med hensyn til embryo- og fosterutviklingen hos rotte, men ikke hos kanin. Disse funnene inkluderte redusert fostervekt, føtalt ødem, økt forekomst av skjelettendringer/misdannelser, tidlig uterin død og dødfødsler. På grunn av denne embryoføtale toksisiten, er det ikke mulig å trekke konklusjoner med hensyn til abakavirs teratogene potensiale.

En fertilitetsstudie hos rotte har vist at abakavir og lamivudin ikke har noen effekt på fertilitet hos hanndyr eller hunndyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Magnesiumstearat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysspovidon (Type A)
Povidon (K-30)
Jernoksid, gult (E 172)

Tablettdrasjering

Hyppromellose HPMC 2910 -3mPas
Hyppromellose HPMC 2910 -6mPas
Titandioksid (E 171)
Makrogol 400
Polysorbat 80
Paraoransje (E 110)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyest 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

30, 60 eller 90 tabletter i ugjennomsiktige, hvite blister (PVC/Aclar/Al eller PVC/PVDC/Al), 30 x 1 tabletter i perforerte ugjennomsiktige, hvite endoseblistre (PVC/Aclar/Al) og 30 tabletter i hvite

bokser (polyetylen med høy tetthet) med en barnesikret lukking av polypropylen med en foring med trykk, induksjonsvarmebehandlet og merket.

Boksene inneholder en pose med aktivt kull (100 cm³) eller en pose med aktivt kull og en oksygenabsorbent (120 cm³) for å kontrollere fuktigheten i boksen.

Flerpakninger med 60 (2 pakninger med 30) eller 90 (3 pakninger med 30) tabletter i ugjennomsiktige, hvite blister (PVC/Aclar/Al eller PVC/PVDC/Al).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan AB
Box 23033
104 35 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15-10511

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21.10.2016

Dato for siste fornyelse: 18.04.2021

10. OPPDATERINGSDATO

29.11.2023