

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Kivexa 600 mg/300 mg filmdragerad tablett

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 600 mg abakavir (som sulfat) och 300 mg lamivudin.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje 600 mg/300 mg-tablett innehåller 1,7 mg para-orange FCF (E110) och 2,31 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Orange, filmdragerad, kapselformad tablett, märkt med GS FC2 på ena sidan.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kivexa 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 administreringssätt

Behandling ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av att behandla hiv-infektioner.

Dosering

Vuxna, ungdomar och barn som väger minst 25 kg

Den rekommenderade dosen av Kivexa är 1 tablett dagligen.

Barn som väger mindre än 25 kg

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

Kivexa 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

Kivexa rekommenderas inte till patienter med kreatininclearance < 30 ml/min (se avsnitt 5.2). Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Exponeringen för lamivudin ökar emellertid signifikant hos patienter med kreatininclearance <50 ml/min (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Abakavir metaboliseras huvudsakligen via levern. Klinisk data saknas för patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion, därför rekommenderas inte behandling med Kivexa 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 abakavir (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten för Kivexa 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

Peroral användning.

Kivexa kan tas med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen 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 abakavir och lamivudin är inkluderade i detta avsnitt. Det finns inga ytterligare försiktighetsmått och varningar för Kivexa.

Överkänslighetsreaktioner (se även avsnitt 4.8):

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

Patienter som testas positiva för HLA-B*5701-allelen löper stor risk att utveckla en överkänslighetsreaktion mot abakavir. Överkänslighetsreaktioner mot abakavir har dock rapporterats med lägre frekvens hos patienter som inte är bärare av denna allel. Därför gäller följande:

- HLA-B*5701-status måste alltid dokumenteras före behandlingsstart.
- Kivexa 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).
- **Kivexa måste sättas ut omedelbart**, även i frånvaro av HLA-B*5701-allelen, om en överkänslighetsreaktion misstänks. Dröjsmål med att sätta ut Kivexa efter att överkänslighet har uppstått kan leda till en livshotande reaktion.
- Efter att Kivexa har satts ut på grund av en misstänkt överkänslighetsreaktion får Kivexa **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 Kivexa 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 kombinerats med tenofovirdisoproxilfumarat och lamivudin vid behandling en gång dagligen.
- Risken för virologisk svikt kan vara högre med Kivexa än med andra terapeutiska alternativ (se avsnitt 5.1).

Leversjukdom

Säkerhet och effekt av Kivexa har inte fastställts hos patienter med signifikant leverpåverkan. Kivexa rekommenderas inte till patienter med måttlig eller kraftig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion före behandling, inklusive kronisk aktiv hepatit, har en ökad frekvens av leverfunktionsavvikelse 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 Kivexa 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*

Nukleos(t)idanaloger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Man har rapporterat mitokondriell dysfunktion hos hiv

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

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (ofta kallad PCP). Varje symptom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats i samband med immunreakivering; emellertid är den rapporterade

tidpunkten för debut mer varierad och dessa händelser kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjats.

Osteonekros

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

Opportunistiska infektioner

Patienter ska informeras om att Kivexa 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.

Kardiovaskulära händelser

Även om tillgängliga data från kliniska- och observationsstudier med abakavir givit inkonsekventa resultat, så pekar flertalet studier på en ökad risk för kardiovaskulära händelser (i synnerhet hjärtinfarkt) hos patienter som behandlas med abakavir. Därför ska åtgärder vidtas vid förskrivning av Kivexa för att minimera alla påverkbara riskfaktorer (t ex rökning, hypertension och hyperlipidemi).

Dessutom bör alternativa icke abakavir-innehållande behandlingsalternativ övervägas vid behandling av patienter med hög kardiovaskulär risk.

Administrering till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion

Hos patienter med kreatininclearance mellan 30 och 49 ml/min som får Kivexa kan exponeringen (AUC) för lamivudin vara 1,6-3,3 gånger högre än hos patienter med kreatininclearance ≥ 50 ml/min. Det finns inga säkerhetsdata från randomiserade, kontrollerade studier som jämför Kivexa med de enskilda komponenterna hos patienter med kreatininclearance mellan 30 och 49 ml/min som fått dosjusterat lamivudin. I de ursprungliga registreringsstudierna av lamivudin i kombination med zidovudin var högre exponeringar av lamivudin förenade med högre frekvenser av hematologiska toxiciteter (neutropeni och anemi), även om utsättning på grund av neutropeni och anemi förekom hos <1 % av patienterna för vardera biverkning. Andra lamivudinrelaterade biverkningar (t.ex. gastrointestinala rubbningar och leverpåverkan) kan förekomma.

Patienter med ihållande kreatininclearance mellan 30 och 49 ml/min som får Kivexa ska övervakas för lamivudinrelaterade biverkningar, i synnerhet hematologiska toxiciteter. Om ny eller förvärrad neutropeni eller anemi utvecklas, är en dosjustering av lamivudin indikerad i enlighet med förskrivningsinformationen för lamivudin, vilket inte kan uppnås med Kivexa. Kivexa bör sättas ut och behandlingsregimen sättas samman med användning av de enskilda komponenterna.

Läkemedelsinteraktioner

Kivexa ska inte användas tillsammans med andra läkemedel som innehåller lamivudin eller emtricitabin.

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

Hjälpämnen

Kivexa innehåller azofärgämnet para-orange som kan orsaka allergiska reaktioner.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Abakavir metaboliseras via UDP-glukuronyltransferas (UGT)-enzym er och alkoholdehydrogenas; samtidig administrering med inducerare eller hämmare av UGT-enzym er 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 inducerar inte heller detta enzysystem. Lamivudin hämmar inte cytokrom P450-enzym. Abakavir påvisar begränsad potential att hämma metabolismen via CYP3A4. Dessutom har det visats att abakavir *in vitro* inte hämmar CYP2C9 eller CYP2D6 enzymer. *In vitro*-studier har visat att abakavir har potential att hämma cytokrom P450 1A1 (CYP1A1). Således är risken därför liten för interaktioner med antiretrovirala proteashämmare, icke-nukleosider eller andra läkemedel som metaboliseras via de viktigaste P450-enzymerna.

Kivexa 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 administration
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	lamivudin: AUC ↔	

zidovudin 300 mg som engångsdos lamivudin 150 mg som engångsdos	zidovudin: AUC ↔	
emtricitabin/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	På grund av likheter ska Kivexa inte administreras samtidigt med andra cytidinanaloger, såsom emtricitabin.
LÄKEMEDEL MOT INFEKTIONER		
trimetoprim/sulfametoxazol (co-trimoxazol)/abakavir	Interaktionen är inte studerad.	Ingen dosjustering av Kivexa 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 ↔ (hämning 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 pneumonia</i> (PCP) och toxoplasmos har inte undersökts och ska undvikas.
MEDEL MOT MYCOBAKTERIER		
rifampicin/abakavir		

	Interaktionen är inte studerad. Risk för något minskade plasmakoncentrationer av abakavir genom UGT induktion.	Otillräckliga data för att kunna 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 fenytoin-koncentrationerna.
fenytoin/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig ad ministrering
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 katjontransportsyste met.	
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 katjontransportsyste met.	
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 sammanhang. Vissa kliniska resultat stöder också en potentiell interaktion mellan lamivudin och kladribin.	Därför rekommenderas inte samtidig användning av lamivudin med kladribin (se avsnitt 4.4).
---------------------	--	--

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 Kivexa 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	Interaktionen är inte studerad.	
--------------------------------	---------------------------------	--

(t.ex. isotretinoin) /abakavir	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 ↔ (hämning 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% Cmax ↓ 28%; 52%; 55%	Undvik, om möjligt, kontinuerlig samtidig administrering av Kivexa 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.
riociguat/abakavir	riociguat ↑ Abakavir hämmar CYP1A1 <i>in vitro</i>. Samtidig administrering av en enstaka dos av riociguat (0,5 mg) till hiv-patienter som fått kombinationen abakavir/dolutegravir/lamivudin (600 mg/50 mg/300 mg en gång dagligen) orsakade en, uppskattningsvis, trefaldigt högre $AUC_{(0-\infty)}$ för riociguat jämfört med riociguat $AUC_{(0-\infty)}$ som rapporterats hos friska individer.	Dosen riociguat kan behöva sänkas. Läs produktresumén för riociguat för doseringsrekommendationer.

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

Pediatrisk 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 Kivexa 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 Kivexa 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 Kivexa och därefter blir gravida, bör man överväga risken av återkommande hepatit vid utsättande av lamivudin.

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.

För att undvika överföring av hiv rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

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 Kivexa 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 Kivexa 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 i Kivexa, 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 vanlig ($> 1/10$), Vanlig ($> 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanlig ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynt ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och Mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$).

Organsystem	Abakavir	Lamivudin
Blodet och lymfsystemet		<i>Mindre vanlig:</i> Neutropeni och anemi (båda ibland allvarliga), trombocytopeni. <i>Mycket sällsynt:</i> Pure red cell aplasia.
Immunsystemet	<i>Vanlig:</i> Överkänslighet	
Metabolism och nutrition	<i>Vanlig:</i> Anorexia <i>Mycket sällsynt:</i> Laktacidosis	<i>Mycket sällsynt:</i> Laktacidosis
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Vanlig:</i> Huvudvärk	<i>Vanlig:</i> Huvudvärk, sömnlöshet. <i>Mycket sällsynt:</i> Fall av perifer neuropati (eller parestesier) har rapporterats.

Andningsvägar, bröstorg och medias tinum		<i>Vanlig:</i> Hosta, symtom från näsan.
Mag-tarmkanalen	<i>Vanlig:</i> Illamående, kräkningar, diarré <i>Sällsynt:</i> Pankreatit har rapporterats, men orsakssambandet med abakavir-behandling är osäkert	<i>Vanlig:</i> Illamående, kräkningar, smärtor eller kramp i buken, diarré. <i>Sällsynt:</i> Stegringar av amylas i serum. Fall av pankreatit har rapporterats.
Lever och gallvägar		<i>Mindre vanlig:</i> Övergående stegringar av leverenzymmer (ASAT, ALAT). <i>Sällsynt:</i> Hepatit.
Hud och subkutan vävnad	<i>Vanlig:</i> Utslag (utan systemiska symtom) <i>Mycket sällsynt:</i> Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys	<i>Vanlig:</i> Utslag, alopeci. <i>Sällsynt:</i> Angioödem.
Muskuloskeletala systemet och bindväv		<i>Vanlig:</i> Artralgi, muskelproblem. <i>Sällsynt:</i> Rabdomyolys.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Vanlig:</i> Feber, letargi, trötthet	<i>Vanlig:</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.

<i>Hud</i>	Hudutslag (vanligen makulopapulära eller urtikariella)
<i>Magtarmkanalen</i>	Illamående, kräkningar, diarré, buksmärta, munsår
<i>Andningsvägar</i>	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

Muskel/skelett

Myalgi, myolys (sällsynt), artralgi
, förhöjt kreatinfosfokinas

Urologi

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 immunreaktivering; 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 hiv-sjukdom 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 Kivexa 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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

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: J05A R02

Verkningsmekanism

Abakavir och lamivudin är nukleosida omvänt transkriptas-hämmare (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 hiv-omvänt 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 nukleosidanalogen (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 replikation av laborariestammar och kliniska isolat av hiv i ett antal olika celltyper. Dessa celltyper innefattar transformerade T- cellinjer, cellinjer deriverade från monocyter/makrofager och primärkulturer av aktiverade perifera blodlymfocyter (PBL) och monocyter/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.

EC₅₀ medelvärdet för abakavir mot laboriörestammar av hiv-1III_B och hiv-1HXB2 sträckte sig från 1,4 till 5,8 µM. EC₅₀ median eller medelvärde för lamivudin mot laboriörestammar av hiv-1 sträckte sig från 0,007 till 2,3 µM. EC₅₀ medelvärdet mot laboriörestammar av hiv-2 (LAV2 och EHO) sträckte sig från 1,57 till 7,5 µM för abakavir och från 0,16 till 0,51 µM för lamivudin.

EC₅₀ medelvärdet för abakavir mot hiv-1 grupp M subtyperna (A-G) sträckte sig från 0,002 till 1,179 µM, mot grupp O från 0,022 till 1,21 µM och mot hiv-2 isolat från 0,024 till 0,49 µM. För lamivudin sträckte sig EC₅₀-värdet mot hiv-1 subtyperna (A-G) från 0,001 till 0,170 µM, 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 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 (IC_{50} faldig förändring <2,5) och lamivudin (IC_{50} 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 IC_{50} . Upprepad tillförsel med ökande läkemedelskoncentration resulterade i selektion av dubbel RT mutanterna 65R/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 resistenta 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 resistenta virusnivåer och mutationerna RTM184I eller V selekterades snabbt. IC_{50} för vildtyp HXB2 är 0,24 till 0,6 μM , medan IC_{50} för M184V innehållande HXB2 är >100 till 500 μM .

Antiviral terapi med hänsyn till genotypisk/fenotypisk resistens

Resistens in vivo (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 %).

Resistens in vivo (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 fastställd. 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 resistent 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 baseline 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.

Vecka 4 (n = 166)			
Omvänt transkriptashämmar-mutationer vid baseline	n	Median förändring vRNA (log ₁₀ c/mL)	Procent med <400 kopior/ml vRNA
Inga	15	-0.96	40%
Endast M184V	75	-0.74	64%
En NRTI mutation, vilken som helst	82	-0.72	65%
Två NRTI-associerade mutationer, vilka som helst	22	-0.82	32%
Tre NRTI-associerade mutationer, vilka som helst	19	-0.30	5%
Fyra eller fler NRTI-associerade mutationer	28	-0.07	11%

Fenotypisk resistens och korsresistens

Fenotypisk resistens mot abakavir kräver M184V med minst ytterligare en annan abakavirselektad mutation, eller M184V med multipla TAMs. Fenotypisk korsresistens mot andra NRTIs med

endast M184V- eller M184I-mutationer är begränsad. Zidovudin, didanosin, stavudin och tenofovir bibehåller sin antiretrovirala aktivitet mot den typen av hiv-1-varianter. Förekomst av M184V med K65R förorsakar korsresistens mellan abakavir, tenofovir, didanosin och lamivudin. M184V med L74V förorsakar korsresistens mellan abakavir, didanosin och lamivudin. Förekomst av M184V med Y115F förorsakar korsresistens mellan abakavir och lamivudin. 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 asymtomatiska hiv-infekterade patienter som inte tidigare haft symtom (CDC stadie 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 (ITTe 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 %)
	101/143 (71 %)	114/170 (67 %)

Baseline CD4 kategori 201-350		
Baseline CD4 kategori >350	71/109 (65 %)	76/105 (72 %)
>1 logenhets minskning i hiv RNA e ller <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 på grund av den begränsade datamängden som kunde erhållas från denna studie.

Det finns motstridiga data i vissa jämförande studier med Kivexa 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 akabavir/lamivudin (ABC/3TC, 600mg/300mg) 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	97/155 (63 %)	87/155 (56 %)	91/140 (65 %)	81/140 (58 %)

hiv-1-RNA ≥100 000 kopior/ml				
------------------------------------	--	--	--	--

Ett likartat virologiskt svar observerades för båda regimerna (punktuppskattning 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 oblandat 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 interimsanalys från ACTG 5202 visade att abakavir/lamivudin förknippades med en statistiskt signifikant högre risk för virologisk svikt jämfört med emtricitabin/tenofovir (definierat som virusnivå >1 000 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	53/97	75/110

hiv-1-RNA ≥100 000 kopior/ml	(55 %)	(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 Kivexa 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 Kivexa 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 Kivexagruppern 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 lamivudingruppen, 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) Andel mutationer vid baseline ¹				ABC 2 gånger/dag +3TC 1 gång/dag (n=88)
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 %)

¹Viktiga 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

algoritmen 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) Number of Baseline Mutations¹				ABC 2 gånger/dag + 3TC 1 gång/dag + EFV 1 gång/dag (N=386)
GSS i OBT	Alla	0-1	2-5	6+	Alla
≤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 %)

¹Viktiga IAS-USA klassificerade mutationer för abakavir eller lamivudin.

Pediatrisk population

En jämförelse av en regimen 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 akabavir 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 Kivexa 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 Kivexa, 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-tids-kurvan (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 tillförsel. Den absoluta biotillgänglighet en 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 medelvärde (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 18 till 19 timmar. Medelvärde 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. Kivexa rekommenderas inte för användning till patienter med ett kreatinin clearance < 30 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 ($AUC_{0-24,ss} +32\%$, $C_{max24,ss} +99\%$ 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 och för lamivudin i plasma liknande (16-19 timmar respektive 18-19 timmar). 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}) 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) ökar 1,89 gånger (1,32; 2,70) och att halveringstiden för abakavir ökar i genomsnitt 1,58 gånger (1,22; 2,04). På grund av väsentligt varierande abakavirexponeringar var det inte möjligt att fastställa någon definitiv rekommendation för hur stor dosreduktion som behövs hos patienter med 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 Kivexa 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.

Kivexa rekommenderas inte för användning till patienter med ett kreatinin-clearance < 30 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 AUC_{24} 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 AUC_{24} 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 råtta, 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 ett mikrokärntest *in vivo* på råtta 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 råtta 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 råtta 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 råtta och apa. Den kliniska betydelsen av detta är inte känd. Från kliniska studier finns inga fynd som visar att abakavir är levertoxiskt. Dessutom har hos människa inte observerats autoinduktion av abakavirs metabolism eller induktion av andra läkemedels metabolism i levern.

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

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 råtta, inte ens vid mycket höga exponeringar.

Abakavir visade embryo- och fostertoxicitet hos råtta, 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 embryonala/fetala toxicitet kan man ej dra några slutsatser avseende abakavirs teratogena potential.

En fertilitetsstudie på råtta 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

Natriumstärkelseglykolat.

Tablettfilmdragering

Opadry Orange YS-1-13065-A som innehåller:

Hypromellos

Titandioxid

Makrogol 400, polysorbat 80

Para-orange FCF (E110).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 tabletter i ogenomskinliga vita (PVC/PVDC-Aluminium/Papper) barnsäkert förslutna blister. Multipelförpackning bestående av 90 (3 förpackningar à 30) tabletter i ogenomskinliga vita (PVC/PVDC-Aluminium/Papper) barnsäkert förslutna blister. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/298/002

EU/1/04/298/003

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 17 december 2004

Förnyat godkännande: 17 november 2014

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-11-15

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAs) webbplats

<http://www.ema.europa.eu>.