

## **Abacavir/Lamivudine STADA 600 mg/300 mg filmdragerade tabletter**

**22.12.2015, Version 02**

### **OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN**

#### **VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning**

##### **VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst**

###### Hivinfektion

Under detta årtionde har prevalensen av hivinfektioner i världen stabiliserats till 0,8 %. Det totala antalet människor som lever med hiv har dock ökat, eftersom nya infektioner uppstår fortfarande och antalet aidsrelaterade dödsfall har kunnat förebyggas med mycket effektiv antiretrovirusbehandling som är allt mer tillgänglig. År 2007 levde ungefär 33,2 miljoner människor med hivinfektion eller aids världen över. Antalet har ökat från 29,5 miljoner 2001. Den årliga incidensen av nya hivinfektioner minskade från ungefär 3,0 miljoner 2001 till ungefär 2,7 miljoner 2007. Antalet hivrelaterade dödsfall var ungefär 2,0 miljoner 2007. Detta antal är en ökning från 1,7 miljoner dödsfall 2001, men i och med att tillgången till behandling ökade under detta årtionde, nådde antalet dödsfall sin topp 2005 och har därefter minskat. Mellan 2002 och 2007 ökade antalet människor som fick antiretrovirusbehandling i utvecklingsländerna från 300 000 till 3 miljoner, vilket utgjorde 31 % av de människor som behövde behandling.

Heterosexuell kontakt är den huvudsakliga smittvägen hos den allmänna befolkningen i Afrika söder om Sahara, som fortfarande är den värst drabbade regionen och där 67 % av alla smittade världen över bor. Huvudsakliga riskfaktorer i de flesta andra regioner är sex mellan män, användning av intravenösa droger och sexarbete. Antalet infektioner håller på att minska i vissa regioner, inklusive några av de värst drabbade länderna i Afrika, men håller på att öka på annat håll, såsom i Östeuropa och Centralasien.

##### **VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen**

###### Hivinfektion

Behandlingen av humant immunbristvirus (hiv) beror på sjukdomsfasen och förekomsten av andra samtidiga opportunistiska infektioner. I allmänhet är syftet med behandlingen att förhindra att immunförsvaret försvagas så mycket att opportunistiska infektioner blir sannolika.

Abacavir/lamivudin används tillsammans med andra hivläkemedel för att hjälpa till att kontrollera en hivinfektion. Det hjälper till att minska antalet hivvirus i kroppen för att immunsystemet ska fungera bättre. Detta minskar risken för hivrelaterade komplikationer (såsom nya infektioner, cancer) och förbättrar livskvaliteten. Både abacavir och lamivudin hör till läkemedelsklassen nukleosida omvända transkriptashämmare (NRTIer).

### VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

Ej relevant.

### VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
<b><u>Allvarliga allergiska reaktioner relaterade till abakavir</u></b> <b><u>överkänslighetsreaktion mot abakavir (inklusive minskad övervakning efter test för HLA-B*5701)]</u></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Detta läkemedel innehåller abakavir (som också är en aktiv substans i andra liknande läkemedel). En del patienter som tar abakavir kan utveckla en överkänslighetsreaktion (en allvarlig allergisk reaktion) som kan vara livshotande om de fortsätter att ta abakavir.</li><li>▪ Omkring 3–4 av 100 patienter som i en klinisk studie behandlades med abakavir och som inte bar på genen HLA-B*5701 utvecklade en överkänslighetsreaktion (en allvarlig allergisk reaktion).</li><li>▪ Överkänslighetsreaktioner kännetecknas av symtom som tyder på att flera organ/organsystem är involverade. Nästan alla överkänslighetsreaktioner inkluderar feber och/eller hudutslag som en del av syndromet.</li><li>▪ Andra tecken och symtom kan inkludera symtom och tecken från luftvägarna, såsom dyspné, ont i halsen, hosta, onormala fynd i röntgenundersökning av lungorna (huvudsakligen infiltrat som kan</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Patienter ska inte ta detta läkemedel:<ul style="list-style-type: none"><li>– Om de är allergiska (överkänsliga) mot abakavir (eller mot andra läkemedel som innehåller abakavir), lamivudin eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (se avsnitt 6).</li></ul></li><li>▪ Patienter ska noggrant läsa all information om överkänslighetsreaktioner i avsnitt 4 i bipacksedeln.</li><li>▪ Om patienter av någon anledning har slutat ta abakavir/lamivudin, särskilt om de tror att de har fått biverkningar eller på grund av annan sjukdom:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Patienter ska tala med läkare innan de börjar ta läkemedlet igen. Läkaren kommer att undersöka om symtomen var relaterade till en överkänslighetsreaktion. Om läkaren tror att det kan finnas ett samband, ska patienterna bli ombedda att aldrig mer ta detta läkemedel eller andra läkemedel som innehåller abakavir. Det är viktigt att patienterna följer detta råd.</li></ul></li><li>▪ Patienterna ska omedelbart</li></ul>

	<p>lokaliseras), symtom från magtarmkanalen, såsom illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor och kan leda till att överkänslighetsreaktionen feldiagnostiseras som en sjukdom i luftvägarna (pneumoni, bronkit, faryngit) eller som en gastroenterit. Andra ofta observerade tecken och symtom på överkänslighetsreaktion är letargi, allmän sjukdomskänsla och muskel- och skelettrelaterade symtom (myalgi, myolys (sällsynt) och artralgi).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Symtomen relaterade till överkänslighetsreaktion förvärras vid fortsatt behandling och kan vara livshotande. Symtomen försvinner vanligtvis när behandlingen med abakavir avbryts.</li> <li>▪ Symtom på överkänslighetsreaktion uppträder vanligen inom de första sex veckorna från behandlingsstart med abakavir, även om dessa reaktioner kan uppträda när som helst under behandlingen. Patienterna ska övervakas noggrant, särskilt under de första två månaderna av behandlingen med abakavir, inklusive konsultation varannan vecka.</li> <li>▪ Abakavir/lamivudin, eller ett annat läkemedel som</li> </ul>	<p>kontakta läkare:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Om de får hudutslag ELLER</li> <li>2. Om de får symtom från minst 2 av följande grupper: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ feber</li> <li>○ andnöd, ont i halsen eller hosta</li> <li>○ illamående eller kräkningar, diarré eller buksmärtor</li> <li>○ uttalad trötthet eller diffus värk eller allmän sjukdomskänsla.</li> </ul> </li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Läkaren kan ordinera att patienterna ska sluta ta detta läkemedel.</li> <li>▪ Förpackningen med detta läkemedel innehåller ett <b>varningskort</b> som påminner patienterna och vårdpersonalen om överkänslighetsreaktioner mot abakavir. Kortet ska rivas loss från förpackningen och patienterna ska alltid bära det med sig.</li> <li>▪ <b>Varningskortet</b> som finns i förpackningen med detta läkemedel innehåller viktig säkerhetsinformation.</li> <li>▪ Om patienter har slutat ta detta läkemedel på grund av en överkänslighetsreaktion, ska de <b>ALDRIG MER</b> ta detta eller något annat läkemedel som innehåller abakavir. Om de gör det, kan de få ett farligt blodtrycksfall, vilket kan resultera i dödsfall.</li> </ul>
--	---	---

	<p>innehåller abakavir, ska ALDRIG återinsättas hos patienter som har avbrutit behandlingen på grund av en överkänslighetsreaktion. Återinsättning av abakavir efter en överkänslighetsreaktion leder 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ För att undvika fördröjd diagnos och minska risken för en livshotande överkänslighetsreaktion, ska abakavir/lamivudin permanent avbrytas, om en överkänslighetsreaktion inte kan uteslutas, även om andra diagnoser är möjliga (sjukdomar i luftvägarna, förkylningsliknande sjukdomar, gastroenterit eller reaktioner mot andra läkemedel).</li> <li>▪ Särskild försiktighet ska iaktas hos patienter som samtidigt börjar behandlingen med abakavir/lamivudin och andra läkemedel som är kända att orsaka hudtoxicitet (såsom icke-nukleosida omvända transkriptashämmare – NNRTIer). Detta beror på att det är svårt att skilja mellan hudutslag som</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Om läkaren råder patienter att börja ta detta läkemedel igen, kan de bli ombedda att ta första doserna på en plats där de har tillgång till medicinsk vård om det skulle behövas.</li> <li>▪ Patienter som är överkänsliga mot detta läkemedel, ska de återlämna alla oanvända abakavir/lamivudintabletter för destruktions. Patienterna ska rådfråga läkare eller apotekspersonal.</li> </ul>
--	---	---

	<p>orsakats av dessa läkemedel och överkänslighetsreaktioner som orsakats av abakavir.</p>	
<p><b><u>Användning hos patienter med nedsatt leverfunktion</u></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Säkerheten och effekten av abakavir/lamivudin har inte fastställts hos patienter med betydande underliggande leversjukdomar.</li> <li>▪ Abakavir/lamivudin är kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.</li> <li>▪ Hos patienter med redan existerande nedsatt leverfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatit är förekomsten av avvikelser i leverfunktion ökad vid antiretroviral kombinationsterapi. Dessa patienter ska övervakas enligt standard praxis. Om det finns evidens på förvärrad leversjukdom hos sådana patienter, ska avbrott eller avslutande av behandlingen övervägas.</li> <li>▪ Patienter som har kronisk hepatit B eller C och som behandlas med kombinerad antiretrovirusterapi har ökad risk för allvarliga och eventuellt dödliga biverkningar.</li> <li>▪ Leversjukdomar, såsom gulsot (gulfärgning av hud och ögonvitor orsakade av lever- eller blodproblem), förstörd lever eller fettlever, inflammation (hepatit) är sällsynta biverkningar (kan drabba</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patienter med svår leversjukdom får inte ta detta läkemedel.</li> <li>▪ En del patienter som tar abakavir/lamivudin eller andra kombinerade hivläkemedel har större risk för allvarliga biverkningar. Patienter ska vara medvetna om extra risker: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Om de har tidigare haft en leversjukdom, såsom hepatit B eller C (om de har hepatit C-infektion, ska behandling med abakavir/lamivudin inte avslutas utan läkarens råd, eftersom hepatit kan återkomma).</li> </ul> </li> </ul>

upp till 1 av 1 000  
människor).

### Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (inklusive orsaken till varför det anses vara en eventuell risk)
<b><u>Långtidsrisk för karcinogenicitet och långtidsexponering för NRTler</u></b>	<p>De aktiva substanserna i abakavir/lamivudin kan hämma cellulär DNA-replikation och abakavir har visats vara karcinogent i djurmodeller. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är okänd. Det har påvisats att abakavir och lamivudin överförs via moderkakan hos människor.</p> <p>Den karcinogena potentialen av kombinationen av abakavir och lamivudin har inte studerats. Långtidsstudier om karcinogenicitet hos råttor och möss visade inte någon karcinogen potential av lamivudin. Karcinogenitetsstudier med oralt administrerat abakavir hos möss och råttor visade en ökning i incidensen av maligna och icke-maligna tumörer. Maligna tumörer förekom i förhudskörteln hos hanar och klitoriskörteln hos honor av båda arterna och hos råttor i sköldkörteln hos hanar och i levern, urinblåsan, lymfkörtlarna och underhuden hos honor.</p>
<b><u>Användning under graviditet</u></b>	Användning av abakavir/lamivudin rekommenderas inte under graviditet. Abakavir/lamivudin och liknande läkemedel kan orsaka biverkningar hos ofödda barn. Om modern tar abakavir/lamivudin under graviditeten, kan extra undersökningar göras på fostret (inklusive blodprov) för att säkerställa att det utvecklas normalt. Patienter ska omedelbart konsultera läkare om riskerna och nyttorna vid användning av abakavir/lamivudin eller andra läkemedel för behandling av hivinfektion under graviditet.
<b><u>Ischemiska hjärtsjukdomar</u></b>	Observationsstudier har visat ett samband mellan hjärtinfarkt och användning av abakavir. Största delen av patienter som deltog i studierna hade tidigare fått antiretrovusterapi. Data från kliniska studier visade ett begränsat antal fall av hjärtinfarkt och kunde inte utesluta en liten riskökning. Sammantaget visar tillgängliga data från observationskohorter och randomiserade studier bristande överensstämmelse, så ett kausalt samband mellan abakavirbehandling och risken för hjärtinfarkt kan varken bekräftas eller motbevisas. I dagsläget finns det inte någon vedertagen biologisk mekanism som kan förklara en potentiell riskökning. Vid förskrivning av abakavir/lamivudin ska åtgärder vidtas för att försöka minimera alla påverkbara riskfaktorer (t.ex. rökning, hypertension och hyperlipidemi).
<b><u>Eventuell interaktion mellan</u></b>	Patienter som har samtidig hepatit C infektion och som

<p><b><u>abakavir och ribavirin</u></b></p>	<p>behandlas med alfainterferon och ribavirin kan löpa särskild risk.</p> <p>Eftersom abakavir och ribavirin delar samma fosforyleringsvägar, har en möjlig intracellulär interaktion mellan dessa läkemedel antagits. Denna skulle kunna leda till en reducering av intracellulärt fosforylerade metaboliter av ribavirin och som en eventuell konsekvens, till en minskad chans till ett kvarstående virologiskt svar (SVR) mot hepatit C (HCV) hos patienter samtidigt infekterade med hepatit C och behandlade med pegylerat interferon plus ribavirin. I litteraturen finns motstridiga kliniska data rapporterad angående samtidig användning av abakavir och ribavirin. Vissa data tyder på att patienter infekterade med både hiv och HCV och som får antiretrovirusbehandling innehållande abakavir kan riskera en sämre respons på pegylerad interferon/ribavirin terapi. Försiktighet ska iaktas när läkemedel som innehåller abakavir och ribavirin tas samtidigt.</p>
<p><b><u>Eventuell interaktion mellan abakavir/lamivudin och tenofoviridisoproxilfumarat</u></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trippelbehandling med nukleosider: Flera fall av virologisk svikt och resistensutveckling i ett tidigt stadium har rapporterats, när abakavir och lamivudin kombinerats med tenofoviridisoproxilfumarat vid behandling en gång dagligen.</li> <li>- Risken för virologisk svikt kan vara högre med abakavir/lamivudin än med andra terapeutiska alternativ.</li> </ul>
<p><b><u>Risk för kortare tid till virologisk svikt</u></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trippelbehandling med nukleosider: Flera fall av virologisk svikt och resistensutveckling i ett tidigt stadium har rapporterats, när abakavir och lamivudin kombinerats med tenofoviridisoproxilfumarat vid behandling en gång dagligen.</li> <li>- Risken för virologisk svikt kan vara högre med abakavir/lamivudin än med andra terapeutiska alternativ.</li> </ul>

### **Återstående information**

Ej relevant.

### **VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder**

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns

i form av bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipacksedeln för abakavir/lamivudin 600 mg/300 mg filmdragerade tabletter kan hittas på Fimeas webbplats [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

Läkemedlet har speciella villkor och begränsningar gällande dess säkra och effektiva användning (ytterligare riskminimeringsåtgärder).

Dessa ytterligare riskminimeringsåtgärder gäller den följande risken:

<b>Säkerhetsfråga 1: <u>Överkänslighetsreaktion mot abakavir (inklusive minskad övervakning efter test för HLA-B*5701)</u></b>
<b>Riskminimeringsåtgärder</b> Informationsmaterial till hälsovårdspersonalen har tillhandahållits i länder där innehavaren av godkännande för försäljning har godkännande för försäljning av abakavir.
<b>Syfte och motivering:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ökad förståelse och medvetenhet om överkänslighetsreaktion mot abakavir.</li></ul>
<b>Huvudsakliga riskminimeringsåtgärder</b> Utbildningsmaterial till hälsovårdspersonalen kommer att tillhandahållas i länder där innehavaren av godkännande för försäljning har godkännande för försäljning av abakavir. Införandet av utbildningsprogrammet ska övervakas av innehavaren av godkännandet för försäljning.

#### **VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning**

Ej relevant.

#### **VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan**

Ej relevant.