

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Abacavir/Lamivudine Sandoz 600 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab abakaviirvesinikloriidi, mis vastab 600 mg-le abakaviirile, ja 300 mg lamivudiini.

INN. *Abacavirum, lamivudinum.*

Teadaolevat toimet omav abiaine

1,4 mg päikeseloojangukollast (E110) ühes tabletis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Oranžid modifitseeritud kapslikujulised kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, suurusega 20,6 mm x 9,1 mm, mille ühel küljel on pimetrükk "300" ja teisel küljel "600".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Retroviirusvastane kombineeritud ravi inimese immuunpuudulikkuse viirusest (HIV) tingitud infektsiooni korral täiskasvanutel, noorukitel ja lastel kehakaaluga vähemalt 25 kg (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Enne ravi alustamist abakaviiriga tuleb igal HIV-infektsiooniga patsiendil, sõltumata rassilisest päritolust, määrata HLA-B*57:01 alleeli esinemine (vt lõik 4.4). Abakaviiri ei tohi kasutada patsientidel, kellel teadaolevalt esineb HLA-B*57:01 alleel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab määrama arst, kes on kogenud HIV-infektsiooni ravis.

Annustamine

Täiskasvanud, noorukid ja lapsed kehakaaluga vähemalt 25 kg

Abacavir/Lamivudine Sandoze soovitatav annus on üks tablett üks kord ööpäevas.

Lapsed kehakaaluga alla 25 kg

Abacavir/Lamivudine Sandozt ei tohi manustada alla 25 kg kehakaaluga lastele, kuna fikseeritud annustes toimeaineid sisaldav tablett ei võimalda annuse vähendamist.

Abacavir/Lamivudine Sandoz on fikseeritud annustega tablett ja seda ei tohi määrata patsientidele, kes vajavad annuse kohandamist. Ainult abakaviiri või lamivudiini sisaldavad preparaadid on saadaval

juhtudeks, kui on näidustatud ühe toimeaine kasutamise lõpetamine või annuse korrigeerimine. Sellistel juhtudel peab arst tutvuma kummagi preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttega.

Patsientide erirühmad

Eakad

Hetkel puuduvad andmed ravimi farmakokineetika kohta üle 65-aastastel patsientidel. Selle vanuserühma ravimisel on vajalik eriline ettevaatus vanusega seotud muutuste tõttu, nagu neerufunktsiooni langus ja hematoloogiliste näitajate muutused.

Neerukahjustus

Abacavir/Lamivudine Sandozt ei soovitata kasutada patsientidel kreatiniini kliirensiga < 50 ml/min, kuna see ei võimalda vajalikku annuse kohandamist (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Abakaviir metaboliseerub peamiselt maksas. Puuduvad kliinilised andmed mõõduka või raske maksakahjustusega patsientide kohta, mistõttu ei soovitata abakaviiri/lamivudiini kasutamist, kui see ei ole hädavajalik. Kerge maksakahjustusega (Child-Pugh' skoor 5...6) patsiente tuleb hoolikalt jälgida, sealhulgas võimalusel kontrollida abakaviiri plasmakontsentratsiooni (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Abakaviiri/lamivudiini ohutus ja efektiivsus lastel kehakaaluga alla 25 kg ei ole tõestatud. Hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Suukaudne.

Abacavir/Lamivudine Sandozt võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes. Vt lõigud 4.4 ja 4.8.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

See lõik sisaldab erihoiatusi ja ettevaatusabinõusid abakaviiri ja lamivudiini kasutamisel. Abakaviir/lamivudiini puhul täiendavad ettevaatusabinõud ja hoiatused puuduvad.

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse supressioon retroviirusvastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhenditele.

Ülitundlikkusreaktsioonid (vt ka lõik 4.8)

Abakaviiriga on seotud risk ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks (vt lõik 4.8), mida iseloomustavad palavik ja/või lööve koos muude sümptomitega, mis viitavad paljude organite haaratusele. Abakaviiri kasutamisel on kirjeldatud ülitundlikkusreaktsioone, millest mõned on olnud eluohtlikud ja harvadel juhtudel lõppenud surmaga, kui puudus asjakohane ravi.

Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni tekkerisk on kõrge patsientidel, kellel on kindlaks tehtud HLA-B*5701 alleeli kandlus. Siiski on abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioone väiksema sagedusega esinenud ka patsientidel, kes ei ole selle alleeli kandjad.

Seetõttu tuleb järgida järgnevat:

- Enne ravi alustamist tuleb alati dokumenteerida HLA-B*5701 alleeli staatus.
- Ravi Abacavir/Lamivudine Sandozega ei tohi kunagi alustada patsientidel, kellel on kindlaks tehtud HLA-B*5701 alleeli kandlus, ega ilma HLA-B*5701 alleelita patsientidel, kellel tekkis eelneva abakaviiri sisaldava raviskeemi (nt Ziagen, Trizivir, Triumeq) kasutamisel abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni kahtlus.
- Ülitundlikkusreaktsiooni kahtluse korral tuleb isegi HLA-B*5701 alleeli puudumisel ravi Abacavir/Lamivudine Sandozega **viivitamatult lõpetada**. Kui pärast ülitundlikkuse ilmnemist Abacavir/Lamivudine Sandoze ravi lõpetamisega viivitada, võib tekkida eluohtlik reaktsioon.
- Pärast Abacavir/Lamivudine Sandoze ravi lõpetamist ülitundlikkusreaktsiooni kahtluse tõttu **ei tohi** Abacavir/Lamivudine Sandoze **ega ühegi teise abakaviiri sisaldava ravimpreparaadi** (nt Ziagen, Trizivir, Triumeq) **kasutamist mitte kunagi uuesti alustada**.
- Abakaviiri sisaldavate preparaatide uuesti kasutusele võtmine pärast kahtlustatud abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni viib sümptomite kohese taastekkeni tundide jooksul. Korduvad sümptomid on tavaliselt raskemad kui esialgsed ning võivad hõlmata eluohtlikku vererõhu langust ja surma.
- Vältimaks abakaviiri uuesti kasutamist patsientide poolt, kellel on esinenud ülitundlikkusreaktsiooni kahtlus, tuleb neid juhendada, et nad viskaksid allesjäänud Abacavir/Lamivudine Sandoze tabletid ära.
- **Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni kliiniline kirjeldus**

Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni on põhjalikult iseloomustatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt. Sümptomid ilmnesid tavaliselt esimese kuue nädala jooksul (aja mediaan sümptomite tekkeni 11 päeva) pärast ravi alustamist abakaviiriga, **kuigi need reaktsioonid võivad tekkida mis tahes ajal ravi jooksul**.

Peaaegu kõikide abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioonide puhul tekib palavik ja/või lööve. Lõigus 4.8 („Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“) on üksikasjalikult kirjeldatud muid nähtusid ja sümptomeid, mida on täheldatud osana abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioonist, sealhulgas respiratoorseid ja seedetrakti sümptomeid. Need sümptomid **võivad viia ülitundlikkusreaktsiooni asemel respiratoorse haiguse (pneumoonia, bronhiit, farüngiit) või gastroenteriidi valediagnoosini**.

Ülitundlikkusreaktsiooniga seotud sümptomid süvenevad ravi jätkumisel ja võivad olla eluohtlikud. Need sümptomid taanduvad enamasti pärast abakaviiri ärajätmist.

Harva on patsientidel, kes on ravi abakaviiriga lõpetanud muudel põhjustel kui ülitundlikkusreaktsiooni sümptomite tõttu, samuti tekkinud eluohtlikud reaktsioonid tundide jooksul pärast ravi taasalustamist abakaviiriga (vt lõik 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“). Ravi taasalustamine abakaviiriga peab nendel patsientidel toimuma tingimustes, kus arstiabi on kergesti kättesaadav.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib suureneeda kehakaal ning vere lipiidide- ja glükoosisisaldus. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguse ravi ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi toime kohta, kuid kehakaalu suurenemise puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhenditest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Pankreatiit

Teatatud on pankreatiidi tekkest, kuid selle põhjuslik seos lamivudiini ja abakaviiriga ei ole kindel.

Viroloogilise ravivastuse puudumise risk

- *Kolmikravi nukleosiididega.* Kirjeldatud on viroloogilise ravivastuse puudumise suurt esinemissagedust ja resistentsuse teket varajases staadiumis, kui abakaviiri ja lamivudiini kombineeriti tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga üks kord ööpäevas manustatava raviskeemina.
- Abakaviir/lamivudiini kasutamisel võib viroloogilise ravivastuse puudumise risk olla suurem kui teiste ravivõimaluste puhul (vt lõik 5.1).

Maksahaigus

Väljendunud maksahaigustega patsientidel ei ole abakaviiri/lamivudiini ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud. Abakaviir/lamivudiini ei ole soovitatav mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Eelneva maksa düsfunktsiooniga, sealhulgas kroonilise aktiivse hepatiidiga patsientidel esineb retroviirusvastase kombinatsioonravi ajal sagedamini maksafunktsiooni häireid ja neid patsiente tuleb jälgida tavapraktika kohaselt. Kui nimetatud patsientidel esinevad maksahaiguse süvenemise ilmingud, tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

Kroonilise B- või C-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga patsiendid

Kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, kes saavad retroviirusvastast kombinatsioonravi, on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksaga seotud kõrvaltoimete tekkeks. Kui patsiendid saavad B- või C-hepatiidi tõttu samaaegselt viirusevastast ravi, juhenduge ühtlasi nende ravimpreparaatide kohta käivast informatsioonist.

Kui lamivudiini kasutatakse samaaegselt HIV- ja B-hepatiidi viiruse (*hepatitis B virus, HBV*) infektsiooni raviks, võib täiendavat informatsiooni lamivudiini kasutamise kohta B-hepatiidi raviks leida lamivudiini sisaldavate ja HBV raviks näidustatud preparaatide ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kui Abacavir/Lamivudine Sandoz jäetakse ära patsientidel, kellel esineb samaaegselt HBV infektsioon, on soovitatav nii maksafunktsiooni näitajate kui HBV replikatsiooni markerite regulaarne kontroll, kuna lamivudiini ravi lõpetamise tagajärjel võib tekkida hepatiidi ägenemine (vt lamivudiini sisaldavate ja HBV raviks näidustatud preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtte).

In utero kokkupuute järgne mitokondriaalne düsfunktsioon

Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogid võivad mitokondrite talitlust erineval määral kahjustada ja see on rohkem väljendunud seoses stavudiini, didanosini ja zidovudiiniga. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku *in utero* ja/või postnataalselt – peamiselt oli see seotud zidovudiini sisaldavate raviskeemidega. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on muutused verepildis (aneemia, neutropeenia) ja metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Need muutused on sageli olnud mööduvad. Harva on teatatud hilise tekkega närvisüsteemi häiretest (hüpertooniam, krampid, käitumishäired). Ei ole teada, kas sellised närvisüsteemi häired on mööduvad või püsivad. Nende leidudega tuleb arvestada kõikide laste puhul, kes on nukleosiidi ja nukleotiidi analoogidega *in utero* kokku puutunud ja kellel avalduvad tundmatu etioloogiaga rasked kliinilised nähud, eriti neuroloogilised nähud. Need leiud ei mõjuta kehtivaid riiklikke retroviirusvastase ravi kasutamise soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV ülekannet.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilist seisundit või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud mõnel esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii*-pneumoonia (sageli nimetatakse *Pneumocystis carinii*-pneumoniaks, PCP). Hinnang tuleb anda mis tahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on kirjeldatud ka autoimmuunseid häireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunne hepatiit); kuid kirjeldatud aeg haigusjuhtude avaldumiseni on varieeruvam ja need võivad ilmneda mitu kuud pärast ravi alustamist.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamist, alkoholi tarvitamist, rasket immuunosupressiooni, kõrget kehamassi indeksit), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

Oportunistlikud infektsioonid

Patsiente tuleb hoiatada, et abakaviir/lamivudiin või muu retroviirusvastane ravi ei ravi HIV-infektsioonist terveks ning et neil võivad jätkuvalt tekkida oportunistlikud infektsioonid ja muud HIV-infektsiooni tüsistused. Seetõttu peavad patsiendid olema HIV-infektsiooniga seotud haiguste ravile spetsialiseerunud arstide hoolika järelevalve all.

Müokardiinfarkt

Vaatlusuuringud on näidanud seost müokardiinfarkti ja abakaviiri kasutamise vahel. Põhiliselt uuriti varem retroviirusvastast ravi saanud patsiente. Kliinilistest uuringutest saadud andmete põhjal on müokardiinfarkti juhtude arv olnud piiratud ning need ei välistanud riski vähest suurenemist. Üldiselt esineb vaatlusuuringutest ja randomiseeritud uuringutest saadud andmetes teatav vastuolulisus, seega ei saa kinnitada ega ümber lükata põhjuslikku seost abakaviiri ravi ja müokardiinfarkti riski vahel. Seni ei ole kindlaks tehtud bioloogilist mehhanismi, mis selgitaks riski võimalikku suurenemist. Abacavir/Lamivudine Sandoze määramisel tuleb rakendada meetmeid, et püüda viia miinimumini kõik modifitseeritavad riskitegurid (nt suitsetamine, hüpertensioon ja hüperlipideemia).

Ravimite koostoimed

Abacavir/Lamivudine Sandoz ei tohi kasutada koos ühegi teise lamivudiini või emtritsitabiini sisaldava ravimpreparaadiga.

Lamivudiini ei ole soovitatav kasutada kombinatsioonis kladribiiniga (vt lõik 4.5).

Abiained

Abacavir/Lamivudine Sandoz sisaldab asovärvainet päikeseloojangukollane, mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Abacavir/Lamivudine Sandoz sisaldab abakaviiri ja lamivudiini, mistõttu võivad kummagi nimetatud ravimiga seotud koostoimed ilmneda ka Abacavir/Lamivudine Sandoze kasutamisel. Kliiniliste uuringute andmetel ei esine abakaviiri ja lamivudiini vahel kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Abakaviir metaboliseerub UDP-glükuronüültransferaasi (UGT) ensüümide ja alkoholdehüdrogenaasi vahendusel; UGT ensüümide indutseerijate või inhibiitoritega või alkoholdehüdrogenaasi kaudu elimineeruvate ühenditega koosmanustamisel võib muutuda abakaviiri ekspositsioon. Lamivudiin eritub neerude kaudu. Lamivudiini aktiivset renaalset sekretsiooni vahendavad orgaanilised katioontransportsüsteemid (*organic cation transporters*, OCT-d); lamivudiini manustamisel koos OCT inhibiitoritega võib suurendada lamivudiini ekspositsioon.

Abakaviir ja lamivudiin ei metaboliseeru olulisel määral tsütokroom P450 ensüümide (nt CYP3A4, CYP2C9 või CYP2D6) kaudu, samuti ei inhibeeri ega indutseeri nad seda ensüümsüsteemi. Seetõttu võimalus koostoimete tekkeks retroviirusvastaste proteaasi inhibiitorite, mitte-nukleosiidide ja teiste põhiliste P450 ensüümide kaudu metaboliseeruvate ravimitega on väike.

Abacavir/Lamivudine Sandoz ei tohi kasutada koos ühegi teise lamivudiini sisaldava ravimpreparaadiga (vt lõik 4.4).

Järgnev loetelu ei ole ammendav, kuid iseloomustab uuritud ravimrühmi.

Toimeained ravimrühmade järgi	Koostoime Geomeetiline keskmine muutus (%) (võimalik mehhanism)	Soovitus seoses koosmanustamisega
RETROVIIRUSVASTASED RAVIMID		
Didanosiin/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.	Annuse muutmine ei ole vajalik.
Didanosiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Zidovudiin/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Zidovudiin/lamivudiin Zidovudiini 300 mg ühekordne annus Lamivudiini 150 mg ühekordne annus	Lamivudiin: AUC ↔ Zidovudiin: AUC ↔	
Emtritsitabiin/lamivudiin		Sarnasuste tõttu ei tohi Abacavir/Lamivudine Sandozt manustada samaaegselt teiste tsütidiini analoogidega, näiteks emtritsitabiiniga.
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
Trimetoprim/sulfametoksasool (kotrimoksasool)/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.	Abacavir/Lamivudine Sandoze annust ei ole vaja muuta.
Trimetoprim/sulfametoksasool (kotrimoksasool)/lamivudiin (160 mg/800 mg üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul/300 mg ühekordse annusena)	Lamivudiin: AUC ↑40% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoksasool: AUC ↔ (orgaanilise katioontransportsüsteemi inhibeerimine)	Kui vajalik on samaaegne manustamine koos kotrimoksasooliga, tuleb patsiente kliiniliselt jälgida. Trimetoprimi/sulfametoksasooli suurte annuste kasutamist <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoonia ja toksoplasmoosi raviks ei ole uuritud ja sellest tuleb hoiduda.
ANTIMÜKOBAKTERIAALSED RAVIMID		
Rifampitsiin/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud. UGT indutseerimise tõttu võib vähesel määral väheneda abakaviiri plasmakontsentratsioon.	Andmeid ei ole piisaval hulgal, et soovitada annuse kohandamist
Rifampitsiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
ANTIKONVULSANDID		
Fenobarbitaal/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud. UGT indutseerimise tõttu võib vähesel määral väheneda abakaviiri plasmakontsentratsioon.	Andmeid ei ole piisaval hulgal, et soovitada annuse kohandamist
Fenobarbitaal/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	

Fenütoiin/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud. UGT indutseerimise tõttu võib vähesel määral väheneda abakaviiri plasmakontsentratsioon.	Andmeid ei ole piisaval hulgal, et soovitada annuse kohandamist Jälgida fenütoiini sisaldust.
Fenütoiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
ANTIHIISTAMIINID (HISTAMIINI H₂-RETSEPTORITE BLOKAATORID)		
Ranitidiin/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.	Annuse muutmine ei ole vajalik.
Ranitidiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Kliiniliselt olulised koostoimed ei ole tõenäolised. Ranitidiin eritub ainult osaliselt renaalse orgaanilise katioontransportsüsteemi kaudu.	
Tsimetidiin/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.	Annuse muutmine ei ole vajalik.
Ranitidiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Kliiniliselt olulised koostoimed ei ole tõenäolised. Tsimetidiin eritub ainult osaliselt renaalse orgaanilise katioontransportsüsteemi kaudu.	
TSÜTOTOKSILISED RAVIMID		
Kladribiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Lamivudiin inhibeerib <i>in vitro</i> kladribiini intratsellulaarset fosforüülimist ning sellega võib nende ravimite kombineeritud kasutamisel kliinilises praktikas kaasneda kladribiini toime kadumise oht. Mõned kliinilised leiud toetavad samuti võimalikku koostoimet lamivudiini ja kladribiini vahel.	Seetõttu ei ole lamivudiini ja kladribiini samaaegne kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).
OPIOIDID		
Metadoon/abakaviir (40...90 mg üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul/600 mg ühekordse annusena, seejärel 600 mg kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul)	Abakaviir: AUC ↔ C _{max} ↓35% Metadoon: CL/F ↑22%	Abacavir/Lamivudine Sandoze annust ei ole vaja muuta. Enamikel patsientidel ei ole tõenäoliselt vaja metadooni annust kohandada; vahetevahel võib olla vajalik metadooni annuse uuesti tiitrimine.
Metadoon/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
RETINOIDID		
Retinoidid (nt isotretinoiin)/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud. Võimalikud koostoimed ühise	Andmeid ei ole piisaval hulgal, et

	alkoholdehüdrogenaasi kaudu toimuva eliminatsioonitee tõttu.	soovitada annuse kohandamist
Retinoidid (nt isotretinoiin)/lamivudiin Koostoimete uuringud puuduvad.	Koostoimeid ei ole uuritud.	
MUUD		
Etanool/abakaviir (0,7 g/kg ühekordne annus/ 600 mg ühekordne annus)	Abakaviir: AUC ↑41% Etanool: AUC ↔ (alkoholdehüdrogenaasi inhibeerimine)	Annuse muutmine ei ole vajalik.
Etanool/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Sorbitooli lahus (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudiin	Lamivudiini suukaudse lahuse üksikannus 300 mg Lamivudiin: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%	Võimaluse korral vältida sorbitooli või teisi osmootset rõhku mõjutavaid polüalkohole või monosahhariidalkohole (nt ksülitool, mannitool, laktitool, maltitool) sisaldavate ravimite pikaajalist koosmanustamist abakaviiri/lamivudiiniga. Kui pikaajalist koosmanustamist ei ole võimalik vältida, kaaluda HIV-1 viiruskoormuse sagedamat kontrollimist.

Lühendid: ↑ = tõus; ↓ = langus; ↔ = olulise muutuseta; AUC = kontsentratsioonikõvera alune pindala; C_{max} = maksimaalne täheldatud kontsentratsioon; CL/F = näiv oraalne kliirens

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kui retroviirusvastaseid ravimeid otsustatakse kasutada HIV-infektsiooni raviks rasedatel ning seejärel HIV vertikaalse ülekande riski vähendamiseks vastsündinule, tuleb üldreeglina arvesse võtta nii loomkatsetest saadud andmeid kui ka rasedatega saadud kliinilist kogemust.

Loomkatsed abakaviiriga on näidanud toksilist toimet arenevale embrüole ja lootele rottidel, kuid mitte küülikutel. Loomkatsed lamivudiiniga näitasid varajase embrüonaalse suremuse suurenemist küülikutel, kuid mitte rottidel (vt lõik 5.3). Abakaviir/lamivudiini toimeained võivad pärssida tsellulaarset DNA replikatsiooni ning loomkatsetes on näidatud, et abakaviir on kartsinogeenne (vt lõik 5.3). Nende leidude kliiniline tähtsus on teadmata. On tõestatud, et inimestel läbivad abakaviir ja lamivudiin platsentat.

Abakaviiriga ravitud rasedatelt saadud enam kui 800 raseda andmed ravimi kasutamise kohta esimesel trimestril ning enam kui 1000 raseda andmed ravimi kasutamise kohta teisel ja kolmandal trimestril näitavad, et ravim ei põhjusta väärenguid ega kahjulikku toimet lootele/vastsündinule.

Lamivudiiniga ravitud rasedatelt saadud enam kui 1000 raseda andmed ravimi kasutamise kohta esimesel trimestril ning enam kui 1000 raseda andmed ravimi kasutamise kohta teisel ja kolmandal trimestril näitavad, et ravim ei põhjusta väärenguid ega kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Abakaviir/lamivudiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad, kuid eeltoodud andmete põhjal ei ole väärengute teke inimestel tõenäoline.

Patsientide puhul, kellel esineb hepatiidi koinfektsioon ja kes saavad lamivudiini sisaldavaid ravimeid, nagu Abacavir/Lamivudine Sandoz ning seejärel rasestuvad, tuleb arvestada hepatiidi kordumise võimalusega pärast lamivudiini ärajätmist.

Mitokondriaalne düsfunktsioon

In vitro ja *in vivo* on demonstreeritud, et nukleosiidi ja nukleotiidi analoogid põhjustavad erineva raskusega mitokondrite kahjustust. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel väikelastel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku *in utero* ja/või pärast sündi (vt lõik 4.4).

Imetamine

Abakaviir ja selle metaboliidid erituvad lakteerivate rottide piima. Abakaviir eritub ka inimese rinnapiima.

Enam kui 200 HIV ravi saanud ema/lapse paari põhjal on lamivudiini kontsentratsioon HIV ravi saavate emade rinnaga toidetavate imikute seerumis väga väike (< 4% ravimi kontsentratsioonist ema seerumis) ja see väheneb järjest mittemääratava tasemeni, kui rinnaga toidetavad lapsed on 24 nädala vanused. Puuduvad andmed abakaviiri ja lamivudiini ohutuse kohta nende manustamisel alla kolme kuu vanustele imikutele.

HIV-infektsiooniga naistel soovitatakse mitte mingil tingimusel last rinnaga toita, et vältida HIV ülekannet.

Fertiilsus

Loomkatsed on näidanud, et abakaviir ega lamivudiin ei avalda mingit mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Patsiendi autojuhtimise või masinatega töötamise võime hindamisel tuleb arvesse võtta patsiendi kliinilist seisundit ja abakaviir/lamivudiini kõrvaltoimete profiili.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Abakaviir/lamivudiini kasutamisel kirjeldatud kõrvaltoimed olid vastavuses abakaviiri ja lamivudiini teadaolevate ohutusprofiilidega nende ravimite eraldi manustamisel. Paljude loetletud kõrvaltoimete puhul on ebaselge, kas need on seotud toimeaine, mitmesuguste teiste HIV-infektsiooni raviks kasutatavate preparaatidega või tekkinud haigusprotsessi tulemusena.

Paljusid allpool tabelis loetletud kõrvaltoimeid esineb sageli (iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, palavik, letargia, lööve) abakaviiriga seotud ülitundlikkusega patsientidel. Seetõttu tuleb ükskõik millise nimetatud sümptomi ilmnemisel hinnata patsienti hoolikalt ülitundlikkuse suhtes (vt lõik 4.4). Väga harva on multiformset erüteemi, Stevensi-Johnsoni sündroomi või toksilist epidermaalset nekrolüüsi kirjeldatud juhul, kui abakaviiriga seotud ülitundlikkust ei õnnestunud välistada. Sellistel juhtudel tuleb abakaviiri sisaldavate ravimite kasutamine püsivalt lõpetada.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgnevalt on organsüsteemi ja absoluutse esinemissageduse järgi loetletud kõrvaltoimed, mille seos abakaviiri või lamivudiiniga on hinnatud vähemalt võimalikuks. Esinemissagedused on defineeritud: väga sage (> 1/10), sage (> 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (> 1/1000 kuni < 1/100), harv (> 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000).

Organsüsteem	Abakaviir	Lamivudiin
Vere ja lümfisüsteemi häired		<i>Aeg-ajalt</i> : neutropeeniam ja aneemia (mõlemad mõnikord rasked), trombotsütopeeniam. <i>Väga harv</i> : isoleeritud punalible aplaasia.
Immuunsüsteemi häired	<i>Sage</i> : ülitundlikkus.	<i>Väga harv</i> : laktatsidoos.
Ainevahetus- ja toitumishäired	<i>Sage</i> : isutus. <i>Väga harv</i> : laktatsidoos.	
Närvisüsteemi häired	<i>Sage</i> : peavalu.	<i>Sage</i> : peavalu, unetus. <i>Väga harv</i> : on registreeritud perifeerse neuropaatia (või paresteesia) juhte.
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		<i>Sage</i> : köha, nasaalsed sümptomid.
Seedetrakti häired	<i>Sage</i> : iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus. <i>Harv</i> : teatatud on pankreatiidi teket, kuid selle põhjuslik seos abakaviiri raviga ei ole kindel.	<i>Sage</i> : iiveldus, oksendamine, kõhuvalu või -krambid, kõhulahtisus. <i>Harv</i> : seerumi amülaasisisalduse suurenemine. Teatatud on pankreatiidi juhtudest.
Maksa ja sapiteede häired		<i>Aeg-ajalt</i> : maksaensüümide (ASAT, ALAT) aktiivsuse mööduv suurenemine. <i>Harv</i> : hepatiit.
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<i>Sage</i> : lööve (ilma süsteemsete sümptomiteta). <i>Väga harv</i> : multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs.	<i>Sage</i> : lööve, alopeetsiam. <i>Harv</i> : angioödeem.
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		<i>Sage</i> : liigesvalu, lihassümptomid. <i>Harv</i> : rabdomüolüüs.
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<i>Sage</i> : palavik, letargiam, väsimus.	<i>Sage</i> : väsimus, halb enesetunne, palavik.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Abakaviiriga seotud ülitundlikkus

Järgnevalt on loetletud selle ülitundlikkusreaktsiooni nähud ja sümptomid. Neid on täheldatud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel perioodil. Tumedas kirjas on kõrvaltoimed, mida kirjeldati **vähemalt 10%-l** ülitundlikkusreaktsiooniga **patsientidest**.

Peaaegu kõigi ülitundlikkusreaktsioonide puhul esinevad osana sündroomist palavik ja/või lööve (tavaliselt makulopapulaarne või urtikaarne), kuid on esinenud ka ilma lööbe või palavikuta reaktsioone. Muude põhisümptomite hulka kuuluvad seedetrakti, hingamisteede või süsteemsed sümptomid, nagu letargiam ja halb enesetunne.

<i>Nahk</i>	Lööve (tavaliselt makulopapulaarne või urtikaarne)
<i>Seedetrakt</i>	Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu , suuõõne haavandid
<i>Hingamisteed</i>	Hingeldus, kõha , kurguvalu, täiskasvanute respiratoorse distressi sündroom, hingamispuudulikkus
<i>Muud</i>	Palavik, letargia, halb enesetunne , tursed, lümfisõlmede suurenemine, vererõhu langus, konjunktiviit, anafülaksia
<i>Närvisüsteem/psüühika</i>	Peavalu , paresteesia
<i>Verepilt</i>	Lümfopeenia
<i>Maks/pankreas</i>	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine , hepatiit, maksapuudulikkus
<i>Lihask-skeletisüsteem</i>	Lihaskvalu , harva müolüüs, liigesvalu, kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine
<i>Urotrakt</i>	Kreatiniinisalduse suurenemine, neerupuudulikkus

Ülitundlikkusreaktsiooniga seotud sümptomid süvenevad ravi jätkumisel ning võivad olla eluohtlikud ja harvadel juhtudel lõppeda surmaga.

Abakaviiri raviga taasalustamine pärast abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni esinemist viib sümptomite kiire taastekkeni tundide jooksul. Korduv ülitundlikkusreaktsioon on tavaliselt raskem kui esialgne ning selle näol võib olla tegemist eluohtliku vererõhu languse ja surmaga. Abakaviiri raviga taasalustamine järgselt on harva sarnased reaktsioonid tekkinud ka patsientidel, kellel esines enne ravi lõpetamist abakaviiriga ainult üks ülitundlikkuse põhisümptomitest (vt eespool). Väga harvadel juhtudel on sarnaste reaktsioonide teket kirjeldatud pärast ravi taasalustamist patsientidel, kellel ravi katkestamisele ei eelnenud mingeid ülitundlikkusreaktsiooni sümptomeid (st eelnevalt abakaviiri talunud patsientidel).

Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib suureneda kehakaal ning vere lipiidide- ja glükoosisisaldus (vt lõik 4.4).

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on kirjeldatud ka autoimmuunseid häireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunne hepatiit); kuid kirjeldatud aeg haigusjuhtude avaldumiseni on varieeruvam ja need võivad ilmnedu mitu kuud pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Osteonekroos

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kellel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusvastast ravi. Selle kõrvaltoime esinemise sagedus on teadmata (vt lõik 4.4).

Lapsed

Lastel üks kord ööpäevas manustamist toetav ohutusandmebaas on saadud uuringust ARROW (COL105677), kus 669 HIV-1 infektsiooniga last (vanuses 12 kuud kuni ≤ 17 aastat) said abakaviiri ja lamivudiini kas üks või kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.1). Selles populatsioonis said 104 HIV-1 infektsiooniga last, kes kaalusid vähemalt 25 kg, abakaviiri ja lamivudiini abakaviir/lamivudiini kujul

üks kord ööpäevas. Üks või kaks korda ööpäevas ravi saanud lastel ei ole täiskasvanutega võrreldes täiendavaid ohutuslaseid leide ilmnunud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9. Üleannustamine

Abakaviiri või lamivudiini ägeda üleannustamise järgselt ei ole täheldatud spetsiifilisi sümptomeid peale nende, mis on loetletud kõrvaltoimetenähtetena.

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida mürgistusnähtude suhtes (vt lõik 4.8) ning vajadusel rakendada üldtoetavat ravi. Kuna lamivudiin on dialüüsiv, võib üleannustamise raviks kasutada pidevat hemodialüüsi, kuigi seda ei ole uuritud. Ei ole teada, kas abakaviir on peritoneaal- või hemodialüüsiv.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, viirusvastaste ainete kombinatsioonid HIV-infektsiooni raviks, ATC-kood: J05AR02.

Toimemehhanism: Abakaviir ja lamivudiin on nukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitorid ning tugevad selektiivsed HIV-1 ja HIV-2 (LAV2 ja EHO) replikatsiooni inhibiitorid. Nii abakaviir kui lamivudiin metaboliseeruvad intratsellulaarsete kinaaside toimel järjestikuliselt vastavateks aktiivseteks 5'-trifosfaatideks (TP).

Lamivudiin-TP ja karboviir-TP (abakaviiri aktiivne trifosfaatvorm) on HIV pöördraskriptaasi (*reverse transcriptase*, RT) substraadid ja konkureerivad inhibiitorid. Põhiline viirusevastase toime mehhanism seisneb siiski nende inkorporeerimises monofosfaatidena viiruse DNA ahelasse, mille tulemuseks on ahela katkemine. Abakaviiri ja lamivudiinifosfaadi afiinsus peremeesorganismi DNA-polümeraasi suhtes on oluliselt väiksem.

In vitro ei täheldatud antagonistlikku toimet lamivudiini ja teiste retroviirusvastaste ravimite vahel (testitud toimeained: didanosiin, nevirapiin ja zidovudiin). Abakaviiri viirusevastasele toimele rakukultuuris ei avaldanud antagonistlikku toimet selle kombineerimine nukleosiidsete pöördraskriptaasi inhibiitorite (*nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NRTI-d) didanosiini, emtritsitabiini, stavudiini, tenofoviiri või zidovudiini, mittenukleosiidse pöördraskriptaasi inhibiitori (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NNRTI) nevirapiini või proteaasi inhibiitori (PI) amprenaviiriga.

Viirusvastane aktiivsus in vitro

Nii abakaviiril kui lamivudiinil on näidatud replikatsiooni inhibeeriv toime HIV laboritüvedel ja kliinilistel isolaatidel mitmel rakutüübil, sealhulgas transformeerunud T-raku rakuliinidel, monotsüütidest/makrofaagidest lähtuvatel rakuliinidel ja perifeerse vere aktiveeritud lümfotsüütide (*peripheral blood lymphocytes*, PBL) ja monotsüütide/makrofaagide primaarkultuuridel. Ravimikontsentratsioon, mis oli vajalik viiruse replikatsiooni inhibeerimiseks 50% võrra (EC₅₀) või 50% inhibeeriv kontsentratsioon (IC₅₀) varieerus sõltuvalt viirusest ja peremeesraku tüübist.

Abakaviiri keskmine EC₅₀ HIV-1_{IIIB} ja HIV-1_{HXB2} laboritüvede korral oli vahemikus 1,4 kuni 5,8 µM. Lamivudiini EC₅₀ mediaanväärtus või keskmine väärtus HIV-1 laboritüvede korral oli vahemikus 0,007 kuni 2,3 µM. Abakaviiri keskmine EC₅₀ HIV-2 (LAV2 ja EHO) laboritüvede korral oli vahemikus 1,57 kuni 7,5 µM ja lamivudiini korral vahemikus 0,16 kuni 0,51 µM.

Abakaviiri EC₅₀ väärtused HIV-1 rühma M-alatüüpide (A...G) korral olid vahemikus 0,002 kuni 1,179 µM, rühma O korral vahemikus 0,022 kuni 1,21 µM ja HIV-2 isolaatide korral vahemikus 0,024 kuni 0,49 µM. Lamivudiini EC₅₀ väärtused HIV-1 alatüüpide (A...G) korral olid vahemikus 0,001 kuni 0,170 µM, rühma O korral vahemikus 0,030 kuni 0,160 µM ja HIV-2 isolaatide korral vahemikus 0,002 kuni 0,120 µM perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes.

Uuringu alguse HIV-1 proove ravi mittesaanud uuritavatel ilma *resistentsusega* seostavate aminohappeasendusteta hinnati kas multitsüklilise *Virco Antivirogram*TM analüüsi abil (n = 92 uuringust COL40263) või ühetsüklilise *Monogram Biosciences PhenoSense*TM analüüsi abil (n = 138 uuringust ESS30009). Nende abil saadi tulemuseks keskmised EC₅₀ väärtused 0,912 µM (vahemik: 0,493 kuni 5,017 µM) ja 1,26 µM (vahemik: 0,72 kuni 1,91 µM) vastavalt abakaviiri korral ja EC₅₀ mediaanväärtused 0,429 µM (vahemik: 0,200 kuni 2,007 µM) ja 2,38 µM (1,37 kuni 3,68 µM) vastavalt lamivudiini korral.

Antiretroviirusravi mittesaanud patsientide HIV-1 rühma M mitte-B alatüüpide kliiniliste isolaatide fenotüübilised tundlikkusanalüüsid näitasid kolmes uuringus, et kõik viirused olid täiesti tundlikud nii abakaviiri kui ka lamivudiini suhtes. Üks 104 isolaadiga uuring sisaldas alatüüpe A ja A1 (n = 26), C (n = 1), D (n = 66) ja tsirkuleerivaid rekombinantseid vorme (*circulating recombinant form*, CRF) AD (n = 9), CD (n = 1) ja keerukat subtüüpidevahelist rekombinanti cpx (n = 1); teine 18 isolaadiga uuring Nigeerias sisaldas alatüüpe G (n = 14) ja CRF_AG (n = 4) ja kolmas 6 isolaadiga uuring (n = 4 CRF_AG, n = 1 A ja n = 1 määramata tüvi) toimus Abidjanis (Côte d'Ivoire'is).

37 ravimata patsiendilt Aafrikas ja Aasias isoleeritud HIV-1 tüved (CRF01_AE, n = 12; CRF02_AG, n = 12 ja alatüüp C või CRF_AC, n = 13) olid tundlikud abakaviiri (IC₅₀ kordsed muutused < 2,5) ja lamivudiini (IC₅₀ kordsed muutused < 3,0) suhtes, välja arvatud kaks CRF02_AG isolaati, millele abakaviiri suhtes esinesid kordsed muutused 2,9 ja 3,4. Rühma O isolaadid viirusevastast ravi mittesaanud patsientidelt olid lamivudiini suhtes äärmiselt tundlikud.

Tõestatud on abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooni samaväärne viirusevastane toime nii mitte-B alatüübi isolaatide ja HIV-2 isolaatide rakukultuuris kui ka alatüübi B isolaatide rakukultuuris.

Resistentsus

In vivo resistentsus

In vitro on selekteeritud abakaviirile resistenteid HIV-1 isolaate metsikut tüüpi HIV-1 (HXB2) tüvede hulgast ja see on seotud spetsiifiliste genotüübimuutustega RT-geenis (koodonid M184V, K65R, L74V ja Y115). Seleksioon M184V mutatsiooni suhtes tekkis esimesena ja see põhjustas IC₅₀ kahekordse suurenemise. Ravimikontsentratsioonide suurenemise jätkuv surve põhjustas topelt-RT-mutantide 65R/184V ja 74V/184V või kolmik-RT-mutantide 74V/115Y/184V seleksiooni. Kaks mutatsiooni tekitasid abakaviiri tundlikkuse 7- kuni 8-kordse muutuse ja kolme mutatsiooni kombinatsioon oli vajalik rohkem kui 8-kordse tundlikkuse muutuse saavutamiseks. Zidovudiinresistentse kliinilise isolaadi RTMC kasvatamisel selekteeriti 184V mutatsioon.

HIV-1 resistentsus lamivudiini suhtes on seotud M184I või sagedamini M184V aminohappe muutuse tekkega viiruse pöördtranskriptaasi (RT) toimekohta lähedal. HIV-1 (HXB2) kasvatamine 3TC suurenevate kontsentratsioonide juures annab tulemuseks tugevalt (> 100 kuni > 500 korda) lamivudiinresistentsed viirused; kiiresti selekteeritakse välja RT M184I või V mutatsioonid. IC₅₀ metsikut tüüpi HXB2 korral on 0,24 kuni 0,6 µM, ja IC₅₀ M184V sisaldava HXB2 tüve korral > 100 kuni 500 µM.

Viirusevastane ravi vastavalt genotüübilisele/fenotüübilisele resistentsusele

In vivo resistentsus (varem ravi mittesaanud patsiendid)

M184V või M184I variandid tekivad HIV-1 infektsiooniga patsientidel, kes saavad lamivudiini sisaldavat retroviirusvastast ravi.

Isolaatides, mis saadi enamikelt patsientidelt, kellel puudus viroloogiline ravivastus abakaviiri sisaldava raviskeemi kasutamisel kesksetes kliinilistes uuringutes, täheldati NRTI-ga seotud muutuste puudumist algväärtusest (45%) või ainult M184V või M184I selektsiooni (45%). M184V või M184I selektsiooni üldine esinemissagedus oli suur (54%), harvem esines L74V (5%), K65R (1%) ja Y115F (1%) selektsiooni (vt allpool olevat tabelit). On leitud, et zidovudiini lisamisel raviskeemi väheneb L74V ja K65R selektsiooni sagedus abakaviiri juuresolekul (koos zidovudiiniga: 0/40, ilma zidovudiiniga: 15/192, 8%).

Ravi	Abakaviir + Combivir ¹	Abakaviir + lamivudiin + NNRTI	Abakaviir + lamivudiin + PI (või PI/ritonaviir)	Kokku
Uuritavate arv	282	1094	909	2285
Viroloogiliste ebaõnnestumiste arv	43	90	158	306
Raviaegsete genotüüpide arv	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%)
TAM-id ³	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir on lamivudiini ja zidovudiini fikseeritud annuste kombinatsioon.

2. Hõlmab kolme mitteviroloogilist ebaõnnestumist ja nelja kinnitamata viroloogilist ebaõnnestumist.

3. ≥ 1 tümidiini analoogmutatsiooniga (TAM) uuritavate arv.

TAM-id võivad selekteeruda juhul, kui tümidiini analooge kasutatakse koos abakaviiriga. Kuue kliinilise uuringu metaanalüüsi põhjal ei selekteerunud TAM-e abakaviiri ilma zidovudiiniga sisaldavate raviskeemide puhul (0/127), kuid need selekteerusid abakaviiri ja tümidiini analoogi zidovudiini sisaldavate raviskeemide puhul (22/86, 26%).

In vivo resistentsus (ravikogemusega patsiendid)

M184V või M184I variandid tekivad HIV-1 infektsiooniga patsientidel, kes saavad lamivudiini sisaldavat retroviirusvastast ravi ja kellel esineb kõrge resistentsus lamivudiini suhtes. *In vitro* andmed näitavad, et ravi jätkamine lamivudiiniga osana retroviirusvastasest raviskeemist vaatamata M184V tekkele võib tagada retroviirusvastase jääktoime (tõenäoliselt viiruse replikatsioonivõime languse kaudu). Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud. Olemasolevad kliinilised andmed on tõepoolest väga vähesed ega võimalda usaldusväärsete järelduste tegemist. Kõigil juhtudel tuleb ravi jätkamisele lamivudiiniga alati eelistada ravi alustamist tundlike nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitoritega (NRTI-d). Seetõttu tuleb ravi jätkamist lamivudiiniga M184V mutatsiooni tekkele vaatamata kaaluda vaid juhul, kui puuduvad teised aktiivsed nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitorid.

Abakaviiri suhtes tundlikkuse kliiniliselt olulist vähenemist on demonstreeritud kliinilistes isolaatides, mis on saadud kontrollimatu viiruse replikatsiooniga patsientidelt, keda on eelnevalt ravitud teiste

nukleosiidi inhibiitoritega ja kes on nende suhtes resistentsed. Viie kliinilise uuringu (kus abakaviir lisati ravitoime tugevdamiseks) metaanalüüsi põhjal esines 166 patsiendist 123-l (74%) M184V/I, 50-l (30%) T215Y/F, 45-l (27%) M41L, 30-l (18%) K70R ja 25 (15%) D67N. K65R ei esinenud ning L74V ja Y115F esines harva ($\leq 3\%$). Genotüübi progностilise väärtuse logistilise regressiooni mudel (kohandatud ravieelse plasma HIV-1 RNA [vRNA], CD4+ rakkude arvu, eelnevate retroviirusvastaste ravikuuride arvu ja kestuse järgi) näitas 3 või enama NRTI resistentsusega seotud mutatsiooni olemasolu, mida seostati vähenenud ravivastusega 4. nädalal ($p = 0,015$) või 4 või enam mutatsiooni 24. nädalal ($p \leq 0,012$). Suurt resistentsust abakaviiri suhtes põhjustavad lisaks 69 insertiooni kompleks või Q151M mutatsioon, mis tavaliselt esineb kombinatsioonis mutatsioonidega A62V, V75I, F77L ja Y116F.

Ravieelne pöördtranskriptaasi mutatsioon	4. nädal (n = 166)		
	n	vRNA muutuse mediaan (log ₁₀ k/ml)	Protsent, kellel on < 400 koopiat/ml vRNA
Puudub	15	-0,96	40%
Ainult M184V	75	-0,74	64%
Ükskõik milline üks NRTI mutatsioon	82	-0,72	65%
Ükskõik millised kaks NRTI-ga seotud mutatsiooni	22	-0,82	32%
Ükskõik millised kolm NRTI-ga seotud mutatsiooni	19	-0,30	5%
Neli või enam NRTI-ga seotud mutatsiooni	28	-0,07	11%

Fenotüübiline resistentsus ja ristresistentsus

Fenotüübiline resistentsus abakaviiri suhtes vajab M184V mutatsiooni koos vähemalt ühe teise abakaviirile selekteerunud mutatsiooniga või M184V koos mitme TAM-iga. Fenotüübiline ristresistentsus teiste NRTI-de suhtes on ainult M184V või M184I mutatsiooni puhul piiratud. Säilib zidovudiini, didanosini, stavudiini ja tenofoviiri retroviirusvastane aktiivsus selliste HIV-1 variantide vastu. M184V olemasolu koos K65R mutatsiooniga põhjustab ristresistentsust abakaviiri, tenofoviiri, didanosini ja lamivudiini vahel ning M184V koos L74V mutatsiooniga põhjustab ristresistentsust abakaviiri, didanosini ja lamivudiini vahel. M184V olemasolu koos Y115F mutatsiooniga põhjustab ristresistentsust abakaviiri ja lamivudiini vahel. Kergelt kättesaadavad genotüübilised ravimiresistentsuse tõlgendamise algoritmid ja kommertsiaalselt kättesaadavad tundlikkuseanalüüsid on määranud kliinilised läviväärtused eraldi abakaviiri ja lamivudiini vähenenud aktiivsuse kohta, mis ennustavad tundlikkust, osalist tundlikkust või resistentsust vastavalt kas tundlikkuse vahetu mõõtmise põhjal või HIV-1 resistentsuse fenotüübi kalkuleerimise põhjal viiruse genotüübi järgi. Abakaviiri ja lamivudiini õigel kasutamisel võib juhinduda praegu soovitatavatest resistentsuse algoritmidest.

Ristresistentsus abakaviiri või lamivudiini ja teiste retroviirusvastaste ainete, nagu proteaasi inhibiitorite või mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorite vahel on ebatõenäoline.

Kliiniline kogemus

Kliiniline kogemus abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooniga, manustatuna üks kord ööpäevas, põhineb peamiselt neljal ravi-naaiivsetel isikutel tehtud uuringul: CNA30021, EPZ104057 (HEAT uuring), ACTG5202 ja CNA109586 (ASSERT uuring) ja kahel ravikogemusega isikutel tehtud uuringul: CAL30001 ja ESS30008.

Varem ravi mittesaanud patsiendid

Abakaviiri ja lamivudiini kombinatsioonravi üks kord ööpäevas manustatav raviskeem toetub 48-nädalasele multitsentrilisele topeltpimedale kontrolliga uuringule (CNA30021), kus osales 770 HIV-

infektsiooniga varem ravi mittesaanud täiskasvanut. Tegemist oli peamiselt asümptomaatiliste HIV-infektsiooniga patsientidega (CDC staadium A). Nad randomiseeriti saama kas abakaviiri (ABC) annuses 600 mg üks kord ööpäevas või 300 mg kaks korda ööpäevas kombinatsioonis lamivudiini (300 mg üks kord ööpäevas) ja efavirensiga (600 mg üks kord ööpäevas). Tulemuste kokkuvõte on alarühmiti esitatud alljärgnevas tabelis.

Efektiivsuse tulemused 48. nädalal uuringus CNA30021 uuringu alguse HIV-1 RNA ja CD4 kategooriate järgi (ITT-e TLOVR antiretroviirusravi varem mittesaanud isikutel)

	ABC QD +3TC+EFV (n = 384)	ABC BID +3TC+EFV (n = 386)
ITT-E populatsioon TLOVR analüüs	Isikute osakaal, kellel oli HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	
Kõik isikud	253/384 (66%)	261/386 (68%)
Uuringu alguse RNA kategooria < 100 000 koopiat/ml	141/217 (65%)	145/217 (67%)
Uuringu alguse RNA kategooria ≥ 100 000 koopiat/ml	112/167 (67%)	116/169 (69%)
Uuringu alguse CD4 kategooria < 50	3/6 (50%)	4/6 (67%)
Uuringu alguse CD4 kategooria 50...100	21/40 (53%)	23/37 (62%)
Uuringu alguse CD4 kategooria 101...200	57/85 (67%)	43/67 (64%)
Uuringu alguse CD4 kategooria 201...350	101/143 (71%)	114/170 (67%)
Uuringu alguse CD4 kategooria > 350	71/109 (65%)	76/105 (72%)
> 1 logaritmiline HIV RNA vähenemine või < 50 koopiat/ml Kõik patsiendid	372/384 (97%)	373/386 (97%)

Mõlema raviskeemi puhul täheldati sarnast kliinilist efektiivsust (ravierinevuse punkthinnang: -1,7; 95% usaldusintervall -8,4, 4,9). Nende tulemuste põhjal võib 95% usaldusväärsusega järeldada, et tõeline erinevus ei ole üle 8,4% kaks korda ööpäevas manustatava raviskeemi kasuks. See potentsiaalne erinevus on piisavalt väike järeldamiseks, et abakaviiri üks kord ööpäevas manustamine ei ole vähem efektiivne abakaviiri kaks korda ööpäevas manustamisest.

Viroloogilise ravivastuse puudumise (viiruse hulk > 50 koopiat/ml) madal üldine esinemissagedus oli sarnane nii üks kui kaks korda ööpäevas manustatava ravi grupis (vastavalt 10% ja 8%). Väikesemahulises genotüübilise analüüsi valimis esines nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoritega seotud mutatsioone sagedamini üks kord ööpäevas kui kaks korda ööpäevas manustatava abakaviiri raviskeemi puhul. Sellest uuringust saadud väheste andmete tõttu ei saa teha kindlaid järeldusi.

Mõnedes abakaviir/lamivudiini võrdlusuuringutes, nt *HEAT*, *ACTG5202* ja *ASSERT*, on saadud vastuolulisi andmeid.

EPZ104057 (uuring HEAT) oli randomiseeritud, topeltpime, platseeboga sobitatud, 96-nädalane mitmekeskuseline uuring, kus esmane eesmärk oli hinnata abakaviiri/lamivudiini (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) ja tenofoviiri/emtritsitabiini (TDF/FTC, 300 mg/200 mg) suhtelist efektiivsust, kui kumbagi manustati üks kord ööpäevas kombinatsioonis lopinaviiri/ritonaviiriga (LPV/r, 800 mg/200 mg) HIV-infektsiooniga, varem ravi mittesaanud täiskasvanutele. Esmane efektiivsuse analüüs viidi läbi 48. nädalal ning uuring jätkus 96. nädalani ja demonstreeris samaväärsust. Järgnevalt on toodud tulemuste kokkuvõte.

Viroloogiline ravivastus plasma HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml alusel

ITT-populatsioon M = N üleminek kaasa arvatud

Viroloogiline ravivastus	ABC/3TC +LPV/r (N = 343)		TDF/FTC + LPV/r (N = 345)	
	48. nädal	96. nädal	48. nädal	96. nädal
Üldine ravivastus (stratifitseeritud HIV-1 RNA algtaseme järgi)	231/343 (68%)	205/343 (60%)	232/345 (67%)	200/345 (58%)
Ravivastus HIV-1 RNA algtaseme < 100 000 k/ml järgi	134/188 (71%)	118/188 (63%)	141/205 (69%)	119/205 (58%)
Ravivastus HIV-1 RNA algtaseme ≥ 100 000 k/ml järgi	97/155 (63%)	87/155 (56%)	91/140 (65%)	81/140 (58%)

Sarnast viroloogilist ravivastust täheldati mõlema raviskeemi puhul (punkthinnang ravierinevusele 48. nädalal: 0,39%, 95% CI: -6,63, 7,40).

Uuring ACTG 5202 oli mitmekeskuseline, randomiseeritud võrdlusuuring, kus topeltpimedat abakaviiri/lamivudiini või emtritsitabiini/tenofoviiri kasutati kombinatsioonis avatud sildiga efavirensi või atasanaviiri/ritonaviiriga varem ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga patsientidel. Patsiendid stratifitseeriti skriiningu ajal plasma HIV-1 RNA taseme < 100 000 ja ≥ 100 000 koopiat/ml alusel.

Uuringu ACTG 5202 vaheanalüüs näitas, et ravi abakaviiri/lamivudiiniga oli emtritsitabiini/tenofoviiriga võrreldes seotud statistiliselt oluliselt suurema viroloogilise ravivastuse puudumise riskiga (mida määratleti kui viiruse hulka > 1000 koopiat/ml 16. nädalal või pärast seda ja enne 24. nädalat või HIV-RNA taset > 200 koopiat/ml 24. nädalal või pärast seda) uuritavatel, kellel oli skriiningu ajal viiruse hulk ≥ 100 000 koopiat/ml (hinnanguline riskisuhe: 2,33, 95% CI: 1,46, 3,72; p = 0,0003). Täheldatud efektiivsuse erinevuste tõttu soovitas andmete ohutuse jälgimiskomisjon (*Data Safety Monitoring Board*, DSMB) kaaluda kõikide kõrge viiruse hulga alagruppi kuuluvate uuritavate ravi muutmist. Madala viiruse hulga alagruppi kuuluvad uuritavad jätkasid uuringu raames pimeravi.

Madala viiruse hulga alagruppi kuuluvatelt uuritavatelt saadud andmete analüüs ei näidanud tõestatavat erinevust nukleosiidi analoogide vahel patsientide osas, kellel ei puudunud 96. nädalal viroloogiline ravivastus. Tulemused on toodud järgnevalt:

- 88,3% ABC/3TC vs. 90,3% TDF/FTC puhul, kui atasanaviiri/ritonaviiri kasutati kolmanda ravimina, ravierinevus -2,0% (95% CI -7,5%, 3,4%),
- 87,4% ABC/3TC vs. 89,2% TDF/FTC, puhul, kui efavirensi kasutati kolmanda ravimina, ravierinevus -1,8% (95% CI -7,5%, 3,9%).

CNA109586 (uuring ASSERT) oli mitmekeskuseline, avatud, randomiseeritud uuring, kus abakaviiri/lamivudiini (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) ja tenofoviiri/emtritsitabiini (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), mida kumbagi manustati üks kord ööpäevas koos efavirensiga (EFV, 600 mg), kasutati retroviirusvastast ravi mittesaanud, HLA-B*5701 negatiivsetel, HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel. Viroloogiliste tulemuste kokkuvõtte on esitatud järgnevas tabelis.

Viroloogiline ravivastus 48. nädalal ITT-populatsioon < 50 koopiat/ml TLOVR

	ABC/3TC + EFV (N = 192)	TDF/FTC + EFV (N = 193)
Üldine ravivastus	114/192 (59%)	137/193 (71%)
Ravivastus HIV-1 RNA algtaseme < 100 000 k/ml järgi	61/95 (64%)	62/83 (75%)
Ravivastus HIV-1 RNA algtaseme ≥ 100 000 k/ml järgi	53/97 (55%)	75/110 (68%)

48. nädalal täheldati väiksemat viroloogilise ravivastuse määra ABC/3TC puhul TDF/FTC-ga võrreldes (punkthinnang ravierinevusele: 11,6%, 95% CI: 2,2, 21,1).

Varem ravi saanud patsiendid

Kahe uuringu, CAL30001 ja ESS30008, andmed näitasid, et abakaviir/lamivudiini manustamisel üks kord ööpäevas on ravikogemusega patsientidel samasugune viroloogiline tõhusus kui abakaviiril annuses 300 mg kaks korda ööpäevas pluss lamivudiinil 300 mg üks kord ööpäevas või 150 mg kaks korda ööpäevas.

Uuringus CAL30001 randomiseeriti 182 varem ravi saanud patsienti, kellel puudus viroloogiline ravivastus, ja nad said raviks kas abakaviir/lamivudiini üks kord ööpäevas või abakaviiri 300 mg kaks korda ööpäevas pluss lamivudiini 300 mg üks kord ööpäevas, mõlemat kombinatsioonis tenofoviiri ja proteaasi inhibiitori või mittenukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitoriga 48 nädala jooksul. Täheldati HIV-1 RNA taseme sarnast langust, mõõdetuna keskmine kõveraalne pindala miinus algväärtus, näidates, et abakaviir/lamivudiini rühm ei olnud halvem abakaviir pluss lamivudiin kaks korda ööpäevas rühmast (AAUCMB, vastavalt $-1,65 \log_{10}$ koopiat/ml *versus* $-1,83 \log_{10}$ koopiat/ml, 95% usaldusintervall $-0,13, 0,38$). Patsientide arv, kellel HIV-1 RNA tase oli 48. nädalal < 50 koopiat/ml (50% *versus* 47%) ja < 400 koopiat/ml (54% *versus* 57%), oli samuti mõlemas grupis sarnane (ITT populatsioon). Ent kuna selles uuringus osalesid ainult mõõdukalt ravi saanud patsiendid ning puudus gruppidevaheline tasakaal esialgse viiruse hulga osas, tuleb neid tulemusi tõlgendada ettevaatusega.

Uuringus ESS30008 randomiseeriti 260 viroloogilise supressiooniga patsienti, kes said esmavaliku raviks 300 mg abakaviiri pluss 150 mg lamivudiini kaks korda ööpäevas ja proteaasi inhibiitorit või mittenukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitorit, jätkama seda raviskeemi või üle minema abakaviir/lamivudiini pluss proteaasi inhibiitori või mittenukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitori kasutamisele 48 nädala jooksul. 48. nädala tulemused näitasid, et abakaviir/lamivudiini grupis saavutati sarnane viroloogiline ravivastus kui abakaviiri pluss lamivudiini grupis: see baseerus patsientide arvul, kellel HIV-1 RNA tase oli < 50 koopiat/ml (vastavalt 90% ja 85%, 95% usaldusintervall $-2,7, 13,5$).

Müügiloa hoidja ei ole abakaviiri/lamivudiini kombinatsiooni jaoks välja selgitanud genotüübilise tundlikkuse skoori (*genotypic sensitivity score*, GSS). Tabelis on esitatud CAL30001 uuringus ravikogemusega patsientidel, kellel 48. nädalal oli HIV-RNA < 50 koopiat/ml, genotüübilise tundlikkuse skoori järgi määratud optimeeritud baasravi (*optimized background therapy*, OBT). Hinnati ka peamiste IAS-USA määratletud mutatsioonide mõju abakaviiri või lamivudiini ravivastusele ja mitme mitte-pöördranskriptaasi inhibiitori resistentsusega seotud mutatsioonide arvule uuringu alguses olemasolevatest mutatsioonidest. GSS saadi Monogrami aruannetest, milles tundlikele viirustele määrati väärtused 1...4, tuginedes raviskeemi ravimite arvule, ja vähenenud tundlikkusega viirustele määrati väärtus 0. Genotüübilise tundlikkuse skoori ei saadud uuringu alguses kõigi patsientide kohta. CAL30001 uuringus saadi üks kord ööpäevas ja kaks korda ööpäevas abakaviiri kasutatavate ravimite rühmades samasugusel hulgal patsientidel GSS skoorid < 2 või ≥ 2, mis 48. nädalaks vähendasid viiruskoopiate arvu edukalt < 50 koopiale/ml.

Patsientide osakaal CAL30001 uuringus, kellel 48. nädalal oli viiruskoopiaid < 50 koopiat/ml genotüübilise tundlikkuse skoori järgi OBT korral ja uuringu alguse mutatsioonide arvu järgi

	ABC/3TC FDC QD (n = 94) Uuringu alguse mutatsioonide arv ¹				ABC BID +3TC QD (n = 88)
	Kõik	0...1	2...5	6+	Kõik
Genotüübiline tundlikkuse skoor OBT korral					
≤ 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%)
Teadmata	8/14 (57%)	6/14 (43%)	2/14 (14%)	0	2/6 (33%)
Kõik	47/94 (50%)	30/94 (32%)	17/94 (18%)	0	41/88 (47%)

¹ Peamised IAS-USA määratletud abakaviiri või lamivudiini mutatsioonid ja mitme mitte-pöördtranskriptaasi inhibiitori resistentsusega seotud mutatsioonid

CNA109586 (ASSERT) ja CNA30021 uuringutes saadi varem ravi mittesaanud patsientide genotüübi andmed patsientide alarühma skriinimisel või uuringu alguses ja nende patsientide kohta, kes vastasid ravi ebaõnnestumise virooloogilistele kriteeriumitele. CNA30021 uuringu patsiendi alarühma osalised andmed on esitatud alltoodud tabelis, kuid neid tuleb tõlgendada ettevaatusega. Ravimitundlikkuse skoorid määrati iga patsiendi viiruse genotüübi kohta, kasutades ANRS 2009 HIV-1 genotüübilise ravimiresistentsuse algoritmi. Igale skeemis olevale tundlikule ravimile määrati skoor 1 ja ravimitele, mille kohta ANRS-i algoritm ennustas resistentsust, määrati väärtus 0.

Patsientide osakaal CNA30021 uuringus, kellel 48. nädalal oli viiruskoopiaid < 50 koopiat/ml, genotüübilise tundlikkuse skoori järgi OBT korral ja uuringu alguse mutatsioonide arvu järgi

	ABC QD + 3TC QD + EFV QD (N = 384) Uuringu alguse mutatsioonide arv ¹				ABC BID+ 3TC QD + EFV QD (N = 386)
	Kõik	0...1	2...5	6+	Kõik
Genotüübiline tundlikkuse skoor OBT korral					
≤ 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%)
Kõik	60/125 (48%)	59/125 (47%)	1/125 (< 1%)	0	60/120 (50%)

¹ Peamised IAS-USA (detsember 2009) määratud mutatsioonid abakaviiri või lamivudiini jaoks

Lapsed

Abakaviiri ja lamivudiini üks kord ööpäevas ja kaks korda ööpäevas manustamist võrreldi HIV-infektsiooniga lastel läbi viidud randomiseeritud mitmekeskuselises kontrollitud uuringus. Uuringusse ARROW (COL105677) kaasati 1206 last vanuses 3 kuud kuni 17 aastat, kellele annustati ravimit vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni ravijuhistes (HIV-infektsiooni retroviirusvastane ravi väikelastel ja lastel, 2006) sisalduvatele kehakaalul põhinevatele soovitudele. Pärast 36 nädalat kestnud ravi abakaviiri ja lamivudiiniga kaks korda ööpäevas randomiseeriti 669 sobivat uuringualust jätkama ravimite manustamist kaks korda ööpäevas või minema üle abakaviiri ja lamivudiini manustamisele üks kord ööpäevas veel vähemalt 96 nädala jooksul. Selles populatsioonis said 104 patsienti, kes kaalusid vähemalt 25 kg, 600 mg abakaviiri ja 300 mg lamivudiini abakaviir/lamivudiini kujul üks kord ööpäevas; ravi kestuse mediaan oli 596 päeva.

Selles uuringus randomiseeritud 669 uuringualuse (vanuses 12 kuud kuni ≤ 17 aastat) seas saavutati abakaviiri/lamivudiini üks kord ööpäevas manustamise rühmas samaväärsed tulemused võrreldes kaks

korda ööpäevas manustamise rühmaga vastavalt eelnevalt kindlaksmääratud samaväärsuse piirväärtusele –12% esmase tulemusnäitaja (viiruse hulk < 80 koopiat/ml 48. nädalal) ja teisese tulemusnäitaja (96. nädalal) ning kõikide teiste uuritud läviväärtuste (< 200 koopiat/ml, < 400 koopiat/ml, < 1000 koopiat/ml) osas, mis kõik jäid samaväärsuse piiridesse. Heterogeensuse suhtes testivad alarühma analüüsid (üks *versus* kaks korda ööpäevas) ei näidanud soo, vanuse ega randomiseerimise aegse viiruse hulga märkimisväärset mõju. Järeldused toetasid samaväärsust hoolimata analüüsimeetodist.

104 abakaviiri/lamivudiini saanud patsiendi (sh 25...40 kg kehakaaluga patsiendid) seas oli viiruse supressioon sarnane.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Fikseeritud annustes abakaviiri ja lamivudiini sisaldav kombineeritud tablett on bioekvivalentne eraldi manustatud lamivudiini ja abakaviiriga. Seda on demonstreeritud ühekordse annuse 3-grupilises ristuva ülesehitusega bioekvivalentsuse uuringus, kus hinnati tervetele täiskasvanutele (n = 30) manustatud kombineeritud tablette (tühja kõhuga) *versus* 2 x 300 mg abakaviiri tablette pluss 2 x 150 mg lamivudiini tablette (tühja kõhuga) *versus* koos suure rasvasisaldusega einega manustatud kombineeritud tablette. Tühja kõhuga manustamise puhul ei täheldatud olulist erinevust imendumise ulatuse osas, mida mõõdeti iga komponendi kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) järgi. Kombineeritud tablettide tühja või täiskõhuga manustamise võrdlemisel ei ilmnenud toidu kliiniliselt olulist mõju. Need tulemused näitavad, et kombineeritud tablette võib võtta koos toiduga või ilma. Järgnevalt on kirjeldatud lamivudiini ja abakaviiri farmakokineetilisi omadusi.

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imenduvad abakaviir ja lamivudiin seedetraktist kiiresti ja hästi. Suu kaudu manustatud abakaviiri ja lamivudiini absoluutne biosaadavus täiskasvanutel on vastavalt ligikaudu 83% ja 80...85%. Keskmine maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg (t_{max}) on ligikaudu 1,5 tundi ja 1 tund vastavalt abakaviiri ja lamivudiini puhul. Pärast abakaviiri ühekordse 600 mg annuse manustamist on keskmine (CV) C_{max} 4,26 µg/ml (28%) ja keskmine (CV) AUC_{∞} 11,95 µg.h/ml (21%). Pärast lamivudiini korduvat suukaudset manustamist annuses 300 mg üks kord ööpäevas seitsme päeva jooksul on keskmine (CV) tasakaalukontsentratsiooni faasi C_{max} 2,04 µg/ml (26%) ja keskmine (CV) AUC_{24} 8,87 µg.h/ml (21%).

Jaotumine

Abakaviiri ja lamivudiini intravenoosse manustamise uuringutest on ilmnenud, et keskmine jaotusruumala on vastavalt 0,8 ja 1,3 l/kg. *In vitro* plasmavalkudega seonduvuse uuringud näitavad, et terapeutiliste kontsentratsioonide puhul seondub abakaviir inimese plasmavalkudega vaid vähesel või mõõdukal määral (~49%). Lamivudiinil on terapeutilise annusevahemiku piirides lineaarne farmakokineetika ja vähene seonduvus plasmavalkudega *in vitro* (< 36%). See näitab vähest tõenäosust teiste ravimitega koostoimete tekkeks väljatõrjumise teel seosest plasmavalkudega.

Andmed näitavad, et abakaviir ja lamivudiin tungivad kesknärvisüsteemi (KNS) ja jõuavad tserebrospinaalvedelikku (TSV). Abakaviiriga läbi viidud uuringutest on ilmnenud TSV/plasma AUC suhe vahemikus 30...44%. Kui abakaviiri manustatakse annuses 600 mg 2 korda ööpäevas, on maksimaalse kontsentratsiooni väärtused 9 korda suuremad kui abakaviiri IC_{50} (0,08 µg/ml või 0,26 µM). Lamivudiini keskmine TSV/plasmakontsentratsiooni suhe oli 2...4 tundi pärast suukaudset manustamist ligikaudu 12%. Lamivudiini tegelik kesknärvisüsteemi tungimise ulatus ja selle seos kliinilise toimega on teadmata.

Biotransformatsioon

Abakaviir metaboliseerub peamiselt maksas, ligikaudu 2% manustatud annusest eritub muutumatul kujul neerude kaudu. Inimesel toimub metabolism põhiliselt alkoholdehüdrogenaasi abil ja glükuronisatsiooni kaudu 5'-karboksüülhappeks ja 5'-glükuroniidiks, mis moodustavad ligikaudu 66% manustatud annusest. Need metaboliidid erituvad uriiniga.

Lamivudiini üldises eliminatsioonis on metabolismil minimaalne tähtsus. Valdavalt eritub lamivudiin muutumatul kujul neerude kaudu. Metaboolsete koostoitete tekkimise tõenäosus lamivudiiniga on väike tema vähese metabolismi tõttu maksas (5...10%).

Eritumine

Abakaviiri keskmine poolväärtusaeg on ligikaudu 1,5 tundi. Pärast 300 mg abakaviiri kaks korda ööpäevas korduvat suukaudset manustamist ei teki abakaviiri olulist kuhjumist. Abakaviiri eliminatsioon toimub metabolismi teel maksas, millele järgneb metaboliitide eritumine peamiselt uriiniga. Uriiniga eritub metaboliitidena või muutumatul kujul ligikaudu 83% abakaviiri manustatud annusest, ülejäänud osa eritub roojaga.

Lamivudiini eliminatsiooni poolväärtusaeg on 5...7 tundi. Lamivudiini keskmine süsteemne kliirens on ligikaudu 0,32 l/t/kg, millest valdava osa moodustab renaalne kliirens (> 70%), mis toimub läbi orgaanilise katioonse transportsüsteemi. Neerukahjustusega patsientidega läbi viidud uuringutest ilmnes, et neerufunktsiooni häire mõjutab lamivudiini eliminatsiooni. Abacavir/Lamivudine Sandoz ei soovitata kasutada patsientidel kreatiniini kliirensiga < 50 ml/min, kuna see ei võimalda vajalikku annuse kohandamist (vt lõik 4.2).

Rakusisene farmakokineetika

Uuringus, kus 20 HIV-infektsiooniga patsienti said 300 mg abakaviiri kaks korda ööpäevas (enne 24-tunnist proovivõtmise perioodi manustati ainult üks 300 mg annus), oli geomeetriline keskmine terminaalne karboviir-TP intratsellulaarne poolväärtusaeg tasakaalukontsentratsiooni faasis 20,6 tundi, samas uuringus oli abakaviiri geomeetriline keskmine plasma poolväärtusaeg 2,6 tundi. HIV-infektsiooniga patsiendi osalusega ristuva ülesehitusega uuringus oli karboviir-TP intratsellulaarne ekspositsioon suurem 600 mg abakaviiri üks kord ööpäevas ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max24,ss} + 99\%$ ja $C_{min} + 18\%$) kui 300 mg kaks korda ööpäevas manustamisel. Lamivudiini annuses 300 mg üks kord ööpäevas saanud patsientidel pikenes lamivudiin-TP terminaalne intratsellulaarne poolväärtusaeg 16...19 tunnini, võrreldes lamivudiini plasma poolväärtusajaga 5...7 tundi. 60 terve vabatahtlikuga läbiviidud ristuvast uuringus olid intratsellulaarse lamivudiin-TP farmakokineetilised näitajad sarnased ($AUC_{24,ss}$ ja $C_{max24,ss}$) või väiksemad ($C_{min} - 24\%$) 300 mg lamivudiini üks kord ööpäevas kui 150 mg lamivudiini kaks korda ööpäevas manustamisel. Üldiselt need andmed toetavad 300 mg lamivudiini ja 600 mg abakaviiri üks kord ööpäevas kasutamist HIV-infektsiooniga patsientide raviks. Lisaks on selle üks kord ööpäevas manustatava kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust demonstreeritud keskses kliinilises uuringus (CNA30021 – vt Kliiniline kogemus).

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Farmakokineetilised andmed abakaviiri ja lamivudiini kohta on saadud eraldi.

Abakaviir metaboliseerub peamiselt maksas. Abakaviiri farmakokineetikat on uuritud kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' skoor 5...6), kellele manustati ühekordne 600 mg annus. AUC väärtus oli 24,1 (10,4...54,8) µg.h/ml. Tulemused näitasid, et abakaviiri AUC suurenes keskmiselt (90% usaldusvahemik) 1,89 korda [1,32; 2,70] ja eliminatsiooni poolväärtusaeg 1,58 korda [1,22; 2,04]. Abakaviiri plasmakontsentratsiooni olulise varieeruvuse tõttu kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole võimalik anda annuse vähendamise soovitusi.

Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidelt saadud andmed näitavad, et maksafunktsiooni häire ei mõjuta oluliselt lamivudiini farmakokineetikat.

Abakaviiri kohta saadud andmete põhjal ei ole abakaviiri ja lamivudiini kasutamine soovitatav mõõduka ega raske maksakahjustusega patsientidel.

Neerukahjustus

Farmakokineetilised andmed on saadud eraldi lamivudiini ja abakaviiri kohta. Abakaviir metaboliseerub peamiselt maksas, ligikaudu 2% abakaviirist eritub muutumatul kujul uriiniga. Abakaviiri farmakokineetika lõpp-stadiumis neeruhaigusega patsientidel on sarnane normaalse

neerufunktsiooniga patsientidega. Uuringutest lamivudiiniga on ilmnenud, et neerufunktsiooni häirega patsientidel suureneb plasmakontsentratsioon (AUC) kliirensi aeglustumise tõttu. Abacavir/Lamivudine Sandozt ei soovitata kasutada patsientidel kreatiniini kliirensiga < 50 ml/min, kuna see ei võimalda vajalikku annuse kohandamist.

Eakad

Puuduvad farmakokineetilised andmed üle 65-aastaste patsientide kohta.

Lapsed

Lastele manustamisel imendub abakaviir suukaudsetest ravimvormidest kiiresti ja hästi. Laste farmakokineetilised uuringud on näidanud, et ravimi manustamisel üks kord ööpäevas saavutatakse samaväärsed AUC₂₄ väärtused kui ravimi manustamisel kaks korda ööpäevas, kasutades nii suukaudse lahuse kui tablettide sama ööpäevast koguannust.

Lamivudiini absoluutne biosaadavus (ligikaudu 58...66%) oli alla 12-aastastel lastel madalam ja varieeruvam. Kuid tablettidega läbi viidud laste farmakokineetilised uuringud on näidanud, et ravimi manustamisel üks kord ööpäevas saavutatakse samaväärsed AUC₂₄ väärtused kui ravimi manustamisel kaks korda ööpäevas, kasutades sama ööpäevast koguannust.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Välja arvatud negatiivne *in vivo* roti mikrotoomade test, ei ole andmeid abakaviiri ja lamivudiini kombinatsioonipreparaadi kasutamise kohta katseloomadel.

Mutageensus ja kartsinogeensus

Bakteriaalsetes testides ei olnud abakaviir ega lamivudiin mutageense toimega, kuid sarnaselt teiste nukleosiidi analoogidega inhibeerisid nad tsellulaarset DNA replikatsiooni imetajarakkudel teostatud *in vitro* testides, näiteks hiire lümfoomirakkude testis. Abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooniga teostatud *in vivo* roti mikrotoomade testi tulemused olid negatiivsed.

In vivo uuringutes ei ole lamivudiini kliinilistest plasmakontsentratsioonidest 40...50 korda kõrgemate puhul genotoksilist toimet leitud. Abakaviiril on suurte kontsentratsioonide puhul nii *in vitro* kui *in vivo* nõrk kromosoomi kahjustav toime.

Abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooni kartsinogeensusust ei ole uuritud. Pikaajalistes kartsinogeensusuuringutes hiirte ja rottidega ei ole lamivudiinil kartsinogeenset toimet täheldatud. Kartsinogeensusuuringutes, kus abakaviiri manustati suu kaudu hiirtele ja rottidele, täheldati nii pahaloomuliste kui mittepahaloomuliste kasvajatate esinemissageduse suurenemist. Pahaloomulisi kasvajaid leiti mõlema liigi isasloomade eesnahanäärmetest ja emasloomade kliitorinäärmetest, samuti isaste rottide kilpnäärdest ja emaste rottide maksast, kusepõiest, lümfisõlmedest ja nahaaluskoest lähtununa.

Enamik neist kasvajatest tekkis abakaviiri suurima annuse kasutamisel, mis hiirtel oli 330 mg/kg ööpäevas ja rottidel 600 mg/kg ööpäevas. Erandiks oli eesnahanäärmetest lähtunud kasvaja, mis tekkis hiirtel annuse 110 mg/kg kasutamisel. Süsteemsed plasmakontsentratsioonid hiirtel ja rottidel, mis ei avaldanud ebasoodsat mõju, on 3...7 korda suuremad ravi ajal inimesel saavutatavast süsteemsest plasmakontsentratsioonist. Kuigi nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada, lubavad need andmed arvata, et ravist saadav võimalik kasu ületab kartsinogeense riski.

Korduvtoksilisus

Toksikoloogilistes uuringutes suurenes abakaviiri ravi toimel rottide ja ahvide maksa kaal. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada. Puuduvad kliiniliste uuringute andmed abakaviiri hepatotoksilise toime kohta. Lisaks ei ole inimesel täheldatud abakaviiri metabolismi autoinduktsiooni ega teiste maksas metaboliseeruvate ravimite metabolismi indutseerimist.

Pärast abakaviiri manustamist kahe aasta jooksul täheldati hiirte ja rottide südames kerge müokardi degeneratsiooni. Süsteemsed plasmakontsentratsioonid olid 7...24 korda suuremad inimesel saavutatavast süsteemsest kontsentratsioonist. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud.

Reproduktsioonitoksikoloogia

Reproduktsioonitoksilisuse loomkatsetes läbisid lamivudiin ja abakaviir platsentat.

Lamivudiin ei olnud loomkatsetes teratogeenne, kuid on põhjustanud embrüo varajast hukkumist küülikutel suhteliselt madala süsteemse kontsentratsiooni juures, mis on võrreldav inimestel saavutatuga. Rottidel ei põhjustanud ravim vastavat toimet ka väga suurte annuste kasutamisel.

Abakaviiri puhul on toksilist toimet embrüole ja lootele täheldatud rottidel, kuid mitte küülikutel. Need leiud hõlmasid loote kehakaalu vähenemist, loote turseid ning skeletiväärarengute esinemissageduse suurenemist, varajast emakasisest surma ja surnultsüünde. Nende leidude põhjal ei ole võimalik teha järeldusi abakaviiri teratogeense toime kohta.

Rottidega teostatud fertiilsusuuringust ilmnnes, et abakaviiril ja lamivudiinil puudub mõju isaste ja emaste loomade viljakusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

magneesiumstearaat
mikrokristalliline tselluloos
krospovidoon (tüüp A)
povidoon (K-30)
kollane raudoksiid (E172)

Tableti kate:

hüpromelloos HPMC 2910 -3mPas
hüpromelloos HPMC 2910 -6mPas
titaandioksiid (E171)
makrogool 400
polüsorbaat 80
päikeseloojangukollane FCF alumiinium lakk (E110)

6.2. Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3. Kõlblikusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

30, 60 või 90 tabletti läbipaistmatutes valgetes (PVC/aklaar/A1 või PVC/PVDC) blisterpakendites. 30 tabletti valgetes, suure tihedusega polüetüleenpudelites, millel on polüpropüleenist, trükitud vooderdisega, induktsioonkuumutamiseiga tihendatud, märgistatud lapsekindel kork.

Iga pudel sisaldab aktiivsõega kotikest (suurusega 100 cc) või aktiivsõega kotikest ja hapnikuabsorberit (suurusega 120 cc), et hoida niiskuse tase pudelis kontrolli all.

Multipakendid sisaldavad 60 (kaks 30 tabletiga pakendit) või 90 (kolm 30 tabletiga pakendit) tabletti läbipaistmatutes valgetes (PVC/aklaar/A1 või PVC/PVDC) blisterpakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

920616

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.10.2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.01.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

jaanuar 2021