

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Abacavir/Lamivudine Accord, 600 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg abakaviiri ja 300 mg lamivudiini.  
INN. *Abacavirum, lamivudinum*.

### Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 1,86 mg päikeseloojangukollast FCF alumiiniumlakki (E 110).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Oranžid, õhukese polümeerikattega, modifitseeritud kapslikujulised tabletid. Tableti mõõtmed on 19,4 mm x 10,4 mm.

## 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 abakaviiriga ravi alustamist tuleb igal HIV-infektsiooniga patsiendil sõltumata rassilisest päritolust määrata HLA-B\*5701 alleeli kandlus (vt lõik 4.4). Abakaviiri ei tohi kasutada patsientidel, kes teadaolevalt kannavad HLA-B\*5701 alleeli.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab määrama arst, kes on spetsialiseerunud HIV-infektsiooni ravimisele.

#### Annustamine

*Täiskasvanud, noorukid ja lapsed kehakaaluga vähemalt 25 kg*

Abacavir/Lamivudine Accord'i soovitatav annus on üks tablett üks kord ööpäevas.

*Lapsed kehakaaluga alla 25kg*

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

Abacavir/Lamivudine Accord 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. Neil juhtudel peab arst tutvuma kummagi preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttega.

## Patsientide erirühmad

### *Eakad*

Praegu 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 Accord'i 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 Abacavir/Lamivudine Accord'i kasutamist, kui see ei ole hädavajalik. Kerge maksakahjustusega (Child-Pugh skoor 5...6) patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning kontrollida abakaviiri plasmakontsentratsiooni (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

### *Lapsed*

Abacavir/Lamivudine Accord'i ohutus ja efektiivsus lastel kehakaaluga alla 25 kg ei ole tõestatud.

Antud 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 Accord'i võib võtta koos toiduga või ilma.

## **4.3 Vastunäidustused**

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

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

See lõik sisaldab hoiatusi ja ettevaatusabinõusid abakaviiri ja lamivudiini kasutamisel. Abacavir/Lamivudine Accord'i puhul täiendavad ettevaatusabinõud ja hoiatused puuduvad.

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

### ***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 puudub 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 Accord'iga 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 kasutamisel abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni kahtlus.
  - Ülitundlikkusreaktsiooni kahtluse korral tuleb isegi HLA-B\*5701 alleeli puudumisel **ravi Abacavir/Lamivudine Accord'iga viivitamatult lõpetada**. Kui pärast ülitundlikkuse ilmnemist Abacavir/Lamivudine Accord'i-ravi lõpetamisega hilinetakse, võib tekkida eluohtlik reaktsioon.
  - Pärast Abacavir/Lamivudine Accord'i-ravi lõpetamist ülitundlikkusreaktsiooni kahtluse tõttu ei tohi Abacavir/Lamivudine Accord'i **ega ühegi teise abakaviiri sisaldava ravimi kasutamist 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 hävitaksid Abacavir/Lamivudine Accord'i allesjäänud tabletid.
- **Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni kliiniline kirjeldus**

Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni on põhjalikult iseloomustatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt. Sümptomid ilmsid tavaliselt esimese kuue nädala jooksul (aja mediaan sümptomite tekkeni 11 päeva) pärast abakaviir-ravi alustamist, **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 abakaviirravi taasalustamist (vt lõik 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“). Abakaviirravi taasalustamine peab nendel patsientidel toimuma tingimustes, kus arstiabi on kergesti kättesaadav.

#### Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele. Lipiidide ainevahetushäireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

#### Pankreatiit

Kirjeldatud on pankreatiidi teket, kuid selle põhjuslik seos lamivudiini ja abakaviiriga ei ole teada.

### 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 päevas manustatava raviskeemina.
- Abacavir/Lamivudine Accord'i kasutamisel võib viroloogilise ravivastuse puudumise risk olla suurem kui teiste ravivõimaluste puhul (vt lõik 5.1).

### Maksahaigus

Väljendunud maksahaigustega patsientidel ei ole Abacavir/Lamivudine Accord'i ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud. Abacavir/Lamivudine Accord'i ole soovitatav mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Eelneva maksa düsfunktsiooniga, sealhulgas kroonilise aktiivse hepatiidiga patsientidel esineb retroviirusevastase 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 retroviirusevastast kombinatsioonravi, on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksaga seotud kõrvaltoimete tekkeks. Kui patsiendid saavad B- või C-hepatiidi tõttu samaaegselt viirusevastast ravi, tutvuge ühtlasi nende ravimpreparaatide kohta käiva informatsiooniga.

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 Accord'i jäetakse ära patsientidel, kellel esineb samaaegselt HBV infektsioon, on soovitatav nii maksafunktsiooni näitajate kui HBV replikatsiooni markerite regulaarne kontroll, kuna lamivudiinravi lõpetamise tagajärjel võib tekkida hepatiidi ägenemine (vt lamivudiini sisaldavate ja HBV raviks näidustatud preparaatide ravimi omaduste kokkuvõte).

Kuna abakaviiril ja ribaviriinil on samad fosforüülimise rajad, on võimalik intratsellulaarne koostoime nende ravimite vahel, mis võib viia ribaviriini intratsellulaarsete fosforüülitud metaboliitide vähenemiseni ning mille võimalikuks tagajärjeks on väiksem võimalus püsiva viroloogilise ravivastuse saavutamiseks C-hepatiidi (*hepatitis B virus*, HCV) suhtes HCV koinfektsiooniga patsientidel, kes saavad ravi pegüleeritud interferooni ja ribaviriiniga. Kirjanduses on toodud vastuolulisi kliinilisi andmeid abakaviiri ja ribaviriini koosmanustamise kohta. Mõned andmed näitavad, et abakaviiri sisaldavat retroviirusevastast ravi saavatel HIV/HCV koinfektsiooniga patsientidel võib olla risk väiksema ravivastuse määra saavutamiseks pegüleeritud interferooni/ribaviriini suhtes. Abakaviiri ja ribaviriini sisaldavate ravimite kooskasutamisel peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.5).

### Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast *in utero* kokkupuudet

Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogide toime mitokondriaalsele funktsioonile võib olla erineva ulatusega, kõige märkimisväärsem on see stavudiini, didanosini ja zidovudiini korral. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku *in utero* ja/või postnataalselt, valdavalt zidovudiini sisaldavate raviskeemide kasutamise korral. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on muutused verepildis (aneemia, neutropeenia), metaboolsed häired (hüperlakteemia, hüperlipaseemia). Need toimed on sageli mööduvad. Harva on teatatud ka hilise tekkega närvisüsteemi häireid (hüpertoonia, krambid, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired olid mööduvad või püsivad. Neid leide tuleb hinnata kõigil lastel, kes puutuvad kokku nukleosiidi ja nukleotiidi analoogidega *in utero* ja kellel esinevad tundmatu

etioloogiaga rasked kliinilised leiud, eriti neuroloogilised leiud. Need leiud ei mõjuta rahvuslikke retroviirusevastase ravi kasutamise soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV vertikaalset ülekannet.

### Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi (*combination antiretroviral therapy*, CART) alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud mõnel esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis carinii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes 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 kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunosupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusevastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

### Oportunistlikud infektsioonid

Patsiente tuleb hoiatada, et Abacavir/Lamivudine Accord'i 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 retroviirusevastast 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 abakaviir-ravi ja müokardiinfarkti riski vahel. Senini ei ole kindlaks tehtud bioloogilist mehhanismi, mis selgitaks riski võimalikku suurenemist. Abacavir/Lamivudine Accord'i määramisel tuleb rakendada meetmeid, et püüda viia miinimumini kõik modifitseeritavad riskitegurid (nt suitsetamine, hüpertensioon ja hüperlipideemia).

### Ravimite koostoimed

Abacavir/Lamivudine Accord'i ei tohi kasutada koos ühegi teise lamivudiini või emtritsitabiini sisaldava ravimipreparaadiga.

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

### Abiained

Abacavir/Lamivudine Accord sisaldab asovärvainet päikeseloojangukollane (E 110), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Abacavir/Lamivudine Accord sisaldab abakaviiri ja lamivudiini, mistõttu võivad kummagi nimetatud ravimiga seotud koostoimed ilmneda ka Abacavir/Lamivudine Accord'i 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*, OCTd); lamivudiini manustamisel koos OCT inhibiitoritega võib suurenda 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 retroviirusevastaste proteaasi inhibiitorite, mitte-nukleosiidide ja teiste põhiliste P450 ensüümide kaudu metaboliseeruvate ravimitega on väike.

Abacavir/Lamivudine Accord'i 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 geomeetriline keskmine muutus (%) (võimalik mehhanism)	Soovitus seoses koosmanustamisega
<b>RETROVIIRUSEVASTASED RAVIMID</b>		
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 Zidovudiin 300 mg ühekordne annus Lamivudiini 150 mg ühekordne annus	Lamivudiin: AUC ↔ Zidovudiin : AUC ↔	
Emtritsitabiin/Lamivudiin		Sarnasuste tõttu ei tohi Abacavir/Lamivudine Accord'i manustada samaaegselt teiste tsütidiini analoogidega, näiteks emtritsitabiiniga.
<b>INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID</b>		
Trimetoprim/sulfametoksasool (kotrimoksasool)/Abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud	Kui vajalik on samaaegne manustamine koos kotrimoksasooliga, tuleb patsiente kliiniliselt jälgida. Trimetoprimi/sulfametoksa sooli suurte annuste kasutamist <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoonia ja toksoplasmoosi raviks ei ole uuritud ja sellest tuleb hoiduda.
Trimetoprim/sulfametoksasool (kotrimoksasool)/lamivudiin (160 mg/800 mg üks kord päevas, 5 päeva jooksul/300 mg ühekordse annusena)	Lamivudiin: AUC ↑40% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoksasool: AUC ↔ (orgaanilise katioontransportsüsteemi inhibeerimine)	
<b>ANTIMÜKOBAKTERIAALSED RAVIMID</b>		
Rifampitsiin/Abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.  UGT indutseerimise tõttu	Andmeid ei ole piisaval hulgal, et soovitada annuse kohandamist.

	võib vähesel määral väheneda abakaviiri plasmakontsentratsioon.	
Rifampitsiin/Lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
<b>ANTI-KONVULSADID</b>		
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/Abakavir	Koostoimeid ei ole uuritud.  UGT indutseerimise tõttu võib vähesel määral väheneda abakaviiri plasmakontsentratsioon.	Andmeid ei ole piisaval hulgal, et soovitada annuse kohandamist.  Jälgida fenütoiinisisaldust.
Fenütoiin/Lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
<b>ANTI-HISTAMIINID (HISTAMIINI H<sub>2</sub>-RETSEPTORITE BLOKAATORID)</b>		
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.
Tsimetidiin/Lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.  Kliiniliselt olulised koostoimed ei ole tõenäolised. Tsimetidiin eritub ainult osaliselt renaalse orgaanilise katioontransportsüsteemi kaudu.	
<b>TSÜTOTOKSILISED RAVIMID</b>		
Kladribiin/Lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.  Lamivudiin inhibeerib <i>in vitro</i> kladribiini	Seetõttu ei ole lamivudiini ja kladribiini samaaegne kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

	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.	
<b>OPIOIDID</b>		
Metadoon/abakaviir (40... 90 mg üks kord päevas 14 päeva jooksul/600mg ühekordse annusena, seejärel 600 mg kaks korda päevas 14 päeva jooksul)	Abakavoor: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓35%  Metadoon: CL/F ↑22%	Abacavir/Lamivudine Accord'i 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.	
<b>RETINOIDID</b>		
Retinoidid (nt isotretinoiin)/Abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.  Võimalikud koostoimed ühise alkoholdehüdrogenaasi kaudu toimuva eliminatsioonitee tõttu.	Andmeid ei ole piisaval hulgal, et soovitada annuse kohandamist.
Retinoidid (nt isotretinoiin)/Lamivudiin Koostoimete uuringud puuduvad	Koostoimeid ei ole uuritud.	
<b>MUUD</b>		
Etanool/Abakaviir 0,7 g/kg ühekordne annus/600 mg ühekordne annus)	Abakaviir: AUC ↑41% Etanool: AUC ↔  (alkoholdehüdrogenaasi inhibeerimine)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Etanool/Lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	

Lühendid: ↑ = tõus; ↓ = langus; ↔ = olulise muutuseta; AUC = kontsentratsioonikõvera alune pindala; C<sub>max</sub> = maksimaalne täheldatud kontsentratsioon; CL/F = oraalne kliirens

### Lapsed

Koostoimete uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

## 4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Kui retroviirusevastaseid 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 suuremuse suurenemist küülikutel, kuid mitte rottidel (vt lõik 5.3). Abacavir/Lamivudine Accord'i 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 platsentaarbarjääri.

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. Abacavir/Lamivudine Accord'i kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad, kuid eeltoodud andmete põhjal ei ole väärengute teke inimestel tõenäoline.

Patsientide puhul, kellel esineb kaasvalt hepatiidi infektsioon ja kes saavad lamivudiini sisaldavaid ravimeid nagu Abacavir/Lamivudine Accord 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 üsasiseselt 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 ja 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 Abacavir/Lamivudine Accord'i kõrvaltoimete profiili.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusandmete kokkuvõte

Abacavir/Lamivudine Accord'i kasutamisel kirjeldatud kõrvaltoimed olid vastavuses abakaviiri ja lamivudiini teadaoleva ohutusprofiiliga 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 (>1/10000 kuni <1/1000), väga harv (<1/10000); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<b>Organsüsteem</b>	<b>Abakaviir</b>	<b>Lamivudiin</b>
Vere ja lümfisüsteemi häired		<i>Aeg-ajalt:</i> neutropeenia ja aneemia (mõlemad mõnikord raskekujulised), trombotsütopeenia <i>Väga harv:</i> isoleeritud punalible aplaasia
Immuunsüsteemi häired	<i>Sage:</i> ülitundlikkus	
Ainevahetus- ja toitumishäired	<i>Sage:</i> isutus <i>Väga harv:</i> laktatsidoos	<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 pankreatiiti, kuid selle põhjuslik seos abakaviiriraviga ei ole kindel	<i>Sage:</i> iiveldus, oksendamine, kõhuvalu või -krambid, kõhulahtisus <i>Harv:</i> seerumi amülaasisalduse 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 ahjustused	<i>Sage:</i> lööve (ilma süsteemsete sümptomiteta) <i>Väga harv:</i> multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom ja epidermise toksiline nekrolüüs	<i>Sage:</i> lööve, alopeetsia <i>Harv:</i> angiödeem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		<i>Sage:</i> liigesvalu, lihassümptomid <i>Harv:</i> rabdomüolüüs
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<i>Sage:</i> palavik, letargia, 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. Paksus 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 letargia ja üldine halb enesetunne.

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

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

Abakaviirravi taaslustamine 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. Abakaviirravi taaslustamise järgselt on harva sarnased reaktsioonid tekkinud ka patsientidel, kellel esines enne abakaviirravi lõpetamist ainult üks ülitundlikkuse põhisümptomitest (vt eespool). Väga harvadel juhtudel on sarnaste reaktsioonide teket kirjeldatud pärast ravi taaslustamist patsientidel, kellel ravi katkestamisele ei eelnenud mingeid ülitundlikkusreaktsiooni sümptomeid (st eelnevalt abakaviiri talunud patsientidel).

*Metaboolsed näitajad*

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

*Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom*

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on kirjeldatud ka autoimmuunseid häireid (näiteks 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, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusevastast ravi. Selle kõrvaltoime esinemise sagedus pole teada (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 fikseeritud kombinatsioonis üks kord ööpäevas. Üks või kaks korda ööpäevas ravi saanud lastel ei ole täiskasvanutega võrreldes täiendavaid ohutusalasid leide ilmnenu.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

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

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, viirusvastased ained HIV-infektsiooni raviks, kombinatsioonid, ATC-kood: J05AR02

*Toimemehhanism:* Abakaviir ja lamivudiin on nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid ning selektiivsed HIV-1 ja HIV-2 (LAV2 ja EHO) replikatsiooni inhibiitorid. Nii abakaviir kui lamivudiin metaboliseeruvad intratsellulaarsete kinaaside toimele järjestikuliselt vastavateks aktiivseteks 5'-trifosfaatideks (TP). Lamivudiin-TP ja karboviir-TP (abakaviiri aktiivne trifosfaatvorm) on HIV pöördtranskriptaasi (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 retroviirusevastaste ravimite vahel (testitud ravimid: didanosiin, nevirapiin ja zidovudiin). Abakaviiri viirusevastasele toimele rakukultuuris ei avaldanud antagonistlikku toimet selle kombineerimine nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite (NRTId) didanosiin, emtritsitabiini, stavudiini, tenofoviiri või zidovudiini, mittenukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitori (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 (PBLid) ja monotsüütide/makrofaagide primaarkultuuridel. Ravimi kontsentratsioon, mis oli vajalik viiruse replikatsiooni inhibeerimiseks 50% võrra ( $EC_{50}$ ) või 50% inhibeeriv kontsentratsioon ( $IC_{50}$ ) varieerus sõltuvalt viirusest ja peremeesraku tüübist.

Abakaviiri keskmine  $EC_{50}$  HIV-1IIB ja HIV-1HXB2 laboritüvede korral oli vahemikus 1,4 kuni 5,8  $\mu\text{M}$ . Lamivudiini  $EC_{50}$  mediaanväärtus või keskmine väärtus HIV-1 laboritüvede korral oli vahemikus 0,007 kuni 2,3  $\mu\text{M}$ . Abakaviiri keskmine  $EC_{50}$  HIV-2 (LAV2 ja EHO) laboritüvede korral oli vahemikus 1,57 kuni 7,5  $\mu\text{M}$  ja lamivudiini korral vahemikus 0,16 kuni 0,51  $\mu\text{M}$ .

Abakaviiri  $EC_{50}$  väärtused HIV-1 rühma M-alatüüpide (A-G) korral olid vahemikus 0,002 kuni 1,179  $\mu\text{M}$ , rühma O korral vahemikus 0,022 kuni 1,21  $\mu\text{M}$  ja HIV-2 isolaatide korral vahemikus 0,024 kuni 0,49  $\mu\text{M}$ . Lamivudiini  $EC_{50}$  väärtused HIV-1 alatüüpide (A-G) korral olid vahemikus 0,001 kuni 0,170  $\mu\text{M}$ , rühma O korral vahemikus 0,030 kuni 0,160  $\mu\text{M}$  ja HIV-2 isolaatide korral vahemikus 0,002 kuni 0,120  $\mu\text{M}$  perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes.

Uuringu alguse HIV-1 proove ravi mittesaanud uuritavatel ilma resistentsusega seostavate aminohappeasendusteta hinnati kas multitsüklilise Virco Antivirogram™ analüüsi abil (n=92 uuringust COL40263) või ühetsüklilise Monogram Biosciences PhenoSense™ analüüsi abil (n=138 uuringust ESS30009). Nende abil saadi tulemuseks keskmised  $EC_{50}$  väärtused 0,912  $\mu\text{M}$  (vahemik: 0,493 kuni 5,017  $\mu\text{M}$ ) ja 1,26  $\mu\text{M}$  (vahemik: 0,72 kuni 1,91  $\mu\text{M}$ ) vastavalt abakaviiri korral ja  $EC_{50}$  mediaanväärtused 0,429  $\mu\text{M}$  (vahemik: 0,200 kuni 2,007  $\mu\text{M}$ ) ja 2,38  $\mu\text{M}$  (1,37 kuni 3,68  $\mu\text{M}$ ) 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 (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 Abidjan'is (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 ( $IC_{50}$  kordsed muutused <2,5) ja lamivudiini ( $IC_{50}$  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 viirusvastane toime nii mitte-B alatüübi isolaatide ja HIV-2 isolaatide rakukultuuris kui alatüübi B isolaatide rakukultuuris.

## Resistentsus

### *In vivo resistentsus*

*In vitro* on selekteeritud abakaviirile resistentsed HIV-1 isolaate metsikut tüüpi HIV-1 (HXB2) tüvede hulgast ja see on seotud spetsiifiliste genotüübimuutustega RT-geenis (koodonid M184V, K65R, L74V ja Y115). Selektatsioon M184V mutatsiooni suhtes tekkis esimesena ja see põhjustas  $IC_{50}$  kahekordse suurenemise. Ravimi kontsentratsioonide suurenemise jätkuv surve põhjustas topelt-RT-mutantide 65R/184V ja 74V/184V või kolmik-RT-mutantide 74V/115Y/184V selektiooni. Kaks mutatsiooni tekitasid abakaviiri tundlikkuse 7- kuni 8-kordse muutuse ja kolme mutatsiooni kombinatsioon oli vajalik rohkem kui 8-kordse tundlikkuse muutuse saavutamiseks. Zidovudiin-resistentse kliinilise isolaadi RTMC kasvatamisel selekteeriti 184V mutatsioon.

HIV-1 resistentsus lamivudiini suhtes on seotud M184I või sagedamini M184V aminohappe muutuse tekkega viiruse pöördraskriptaasi (RT) toimekoha 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. IC<sub>50</sub> metsikut tüüpi HXB2 korral on 0,24 kuni 0,6 µM, ja IC<sub>50</sub> M184V sisaldava HXB2 tüve korral >100 kuni 500 µM.

#### Viirusvastane 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 retroviirusevastast ravi.

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

Ravi	Abakaviir + Combivir <sup>1</sup>	Abakaviir + lamivudiin + NNRTI	Abakaviir + lamivudiin + PI (või PI/ritonaviir)	Kokku
<b>Uuritavate arv</b>	282	1094	909	2285
<b>Viroloogiliste ebaõnnestumiste arv</b>	43	90	158	306
<b>Raviaegsete genotüüpide arv</b>	40 (100%)	51 (100%) <sup>2</sup>	141 (100%)	232 (100%)
<b>K65R</b>	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
<b>L74V</b>	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
<b>Y115F</b>	0	2 (4%)	0	2 (1%)
<b>M184V/I</b>	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
<b>TAM-id<sup>3</sup></b>	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.

TAMid võivad selekteeruda juhul, kui tümidiini analooge kasutatakse koos abakaviiriga. Kuue kliinilise uuringu metaanalüüsi põhjal ei selekteerunud TAME 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 retroviirusevastast ravi ja kellel esineb kõrge resistentsus lamivudiini suhtes. *In vitro* andmed näitavad, et lamivudiinravi jätkamine osana retroviirusevastasest raviskeemist vaatamata M184V tekkele võib tagada retroviirusevastase 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 lamivudiinravi jätkamisele alati eelistada ravi alustamist tundlike nukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitoritega (NRTI-d). Seetõttu tuleb lamivudiinravi jätkamist M184V mutatsiooni tekkele

vaatamata kaaluda vaid juhul, kui puuduvad teised aktiivsed nukleosiid-pöördraskriptaasi 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 123-1 (74%) M184V/I, 50-1 (30%) T215Y/F, 45-1 (27%) M41L, 30-1 (18%) K70R ja 25 (15%) D67N. K65R ei esinenud ning L74V ja Y115F esines harva ( $\leq 3\%$ ). Genotüübi prognoostilise väärtuse logistilise regressiooni mudel (kohandatud ravieelse plasma HIV-1 RNA [vRNA], CD4+ rakkude arvu, eelnevate retroviirusevastaste 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 pöördraskriptaasi mutatsioon	Nädal 4 (n = 166)		
	N	Keskmine muutus vRNA ( $\log_{10}$ k/ml)	Protsent, kellel on <400 koopiat/ml vRNA
<b>Puudub</b>	15	-0,6	40%
<b>Ainult M184V</b>	75	-0,74	64%
<b>Ükskõik milline NRTI mutatsioon</b>	82	-0,72	65%
<b>Ükskõik millised kaks NRTIga seotud mutatsiooni</b>	22	-0,82	32%
<b>Ükskõik millised kolm NRTIga seotud mutatsiooni</b>	19	-0,30	5%
<b>Neli või enam NRTIga seotud mutatsiooni</b>	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 TAMiga. Fenotüübiline ristresistentsus teiste NRTIde 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 raviresistentsuse 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.

Ristuv resistentsus abakaviiri või lamivudiini ja teiste retroviirusevastaste ainete, nagu proteaasi inhibiitorite või mittenukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitorite vahel on ebatõenäoline.

#### *Kliiniline kogemus*

Kliiniline kogemus abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooniga, manustatuna üks kord ööpäevas, põhineb peamiselt neljal ravi-naivsel isikul tehtud uuringul: CNA30021, EPZ104057 (HEAT uuring),

ACTG5202 ja CNA109586 (ASSERT uuring) ja kahel ravikogemusega isikul tehtud uuringul: CAL30001 ja ESS30008.

### Varem ravi mittesaanud patsiendid

Abakaviiri ja lamivudiini kombinatsioonravi üks kord päevas 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 päevas või 300 mg kaks korda päevas kombinatsioonis lamivudiini (300 mg üks kord päevas) ja efavirensiga (600 mg üks kord päevas). 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 mitte saanud isikutel).**

	<b>ABC QD +3TC+EFV (n=384)</b>	<b>ABC BID +3TC+EFV (n=386)</b>
<b>ITT-E populatsioon TLOVR analüüs</b>	Isikute osakaal, kellel oli HIV-1 RNA <50 koopiat/ml	
<b>Kõik isikud</b>	253/384 (66%)	261/386 (68%)
<b>Uuringu alguse RNA kategooria &lt;100 000 koopiat/ml</b>	141/217 (65%)	145/217 (67%)
<b>Uuringu alguse RNA kategooria ≥100 000 koopiat/ml</b>	112/167 (67%)	116/169 (69%)
<b>Uuringu alguse CD4 kategooria &lt;50</b>	3/ 6 (50%)	4/6 (67%)
<b>Uuringu alguse CD4 kategooria 50- 100</b>	21/40 (53%)	23/37 (62%)
<b>Uuringu alguse CD4 kategooria 101- 200</b>	57/ 85 (67%)	43/67 (64%)
<b>Uuringu alguse CD4 kategooria 201- 350</b>	101/143 (71%)	114/170 (67%)
<b>Uuringu alguse CD4 kategooria &gt;350</b>	71/109 (65%)	76/105 (72%)
<b>&gt;1 logaritmiline HIV RNA vähenemine või &lt;50 koopiat/ml Kõik patsiendid</b>	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 päevas manustatava raviskeemi kasuks. See potentsiaalne erinevus on piisavalt väike järeldamiseks, et abakaviiri üks kord päevas manustamine ei ole vähem efektiivne abakaviiri kaks korda päevas manustamisest.

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



Mõnedes abakaviiri/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 mitte-paremust (samaväärsust). Järgnevalt on toodud tulemuste kokkuvõte:

**Virooloogiline ravivastus plasma HIV-1 RNA <50 koopiat/ml alusel ITT-populatsioon M=N üleminek kaasa arvatud**

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

Sarnast virooloogilist 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 atazanaviiri/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 virooloogilise 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 virooloogiline ravivastus. Tulemused on toodud järgnevalt:

- 88,3% ABC/3TC vs 90,3% TDF/FTC puhul, kui atazanaviiri/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 päevas koos efavirensiga (EFV, 600 mg), kasutati retroviirusevastast ravi mittesaanud, HLA-B\*5701 negatiivsetel, HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel. Virooloogiliste tulemuste kokkuvõte 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%)
Ravivasus HIV-1 RNA algtaseme <100 000 k/ml järgi	61/95 (64%)	62/83 (75%)
Ravivastus HIV-1 RNA ≥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 abakaviiri/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 päevas või abakaviiri 300 mg kaks korda päevas pluss lamivudiini 300 mg üks kord päevas, mõlemat kombinatsioonis tenofoviiri ja proteaasi inhibiitori või mittenukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitoriga 48 nädala jooksul. Täheldati HIV-1 RNA taseme sarnast langust, mõõdetuna keskmine kõveraallane pindala miinus algväärtus, näidates, et abakaviiri/lamivudiini rühm ei olnud halvem abakaviir pluss lamivudiin kaks korda ööpäevas rühmast (AAUCMB, vastavalt -1,65 log<sub>10</sub> koopiat/ml versus -1,83 log<sub>10</sub> 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 mõõdukat 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 päevas ja proteaasi inhibiitorit või mittenukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitorit, jätkama seda raviskeemi või üle minema abakaviir/lamivudiin 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 koopia/ml (vastavalt 90% ja 85%, 95% usaldusintervall -2,7, 13,5).

Müügiloa hoidja ei ole abakaviiri/lamivudiini kombinatsiooni jaoks välja selgitanud genotüübilise tundlikkuse skoori (GSS). Tabelis on esitatud CAL30001 uuringus ravikogemusega patsientidel, kellel 48. nädalal oli HIV-RNA <50 koopiat/ml, genotüübilise tundlikkuse skoori järgi määratud optimeeritud baasravi (OBT). Hinnati ka peamiste IAS-USA määratletud mutatsioonide mõju abakaviiri või lamivudiini ravivastusele ja mitme mitte-pöördranskriptaasiinhibiitori 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)				ABC BID +3TC QD (n=88)
	Uuringu alguse mutatsioonide arv <sup>1</sup>				
Genotüübiline tundlikkuse skoor OBT korral	Kõik	0-1	2-5	6+	Kõik
≤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%)
<b>Kõik</b>	<b>47/94 (50%)</b>	<b>30/94 (32%)</b>	<b>17/94 (18%)</b>	<b>0</b>	<b>41/88 (47%)</b>

<sup>1</sup> Peamised IAS-USA määratud abakaviiri või lamivudiini mutatsioonid ja mitme mitte-pöörtranskriptaasi inhibiitori resistentsusega seotud mutatsioonid

CNA109586 (ASSERT) ja CNA30021 uuringutes saadi ravi mittesaanud patsientide genotüübi andmed patsientide alarühma skriinimisel või uuringu alguses ja nende patsientide kohta, kes vastasid ravi ebaõnnestumise viroloogilistele kriteeriumitele. CNA30021 uuringu patsiendi alarühma osalised andmed on esitatud alltoodud tabelis, kuid neid tuleb tõlgendada ettevaatusega. Ravimi tundlikkuse skoorid määrati iga patsiendi viiruse genotüübi kohta, kasutades ANRS 2009 HIV-1 genotüübilise ravimiresistentsus 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)				ABC BID+ 3TC QD + EFV QD (N=386)
	Uuringu alguse mutatsioonide arv <sup>1</sup>				
Genotüübiline tundlikkuse skoor OBT korral	Kõik	0-1	2-5	6+	Kõik
≤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%)
<b>Kõik</b>	<b>60/125 (48%)</b>	<b>59/125 (47%)</b>	<b>1/125 (&lt;1%)</b>	<b>0</b>	<b>60/120 (50%)</b>

<sup>1</sup> 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 Tervishoiuorganisatsiooni 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

104patsienti, kes kaalusid vähemalt 25 kg, 600 mg abakaviiri ja 300 mg lamivudiini fikseeritud annustes üks kord ööpäevas; ravi kestuse mediaan oli 596 päev

Selles uuringus randomiseeritud 669 uuringualuse (vanuses 12 kuud kuni  $\leq 17$  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 abakaviir/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 bioekvivalentsuuringus, 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 ja 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 umbes 83% ja 80...85%. Keskmine maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg ( $t_{max}$ ) on umbes 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  $\mu\text{g/ml}$  (28%) ja keskmine (CV)  $AUC_{\infty}$  11,95  $\mu\text{g.h/ml}$  (21%). Pärast lamivudiini korduvat suukaudset manustamist annuses 300 mg üks kord päevas seitsme päeva jooksul on keskmine (CV) tasakaalukontsentratsiooni faasi  $C_{max}$  2,04  $\mu\text{g/ml}$  (26%) ja keskmine (CV)  $AUC_{24}$  8,87  $\mu\text{g.h/ml}$  (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 päevas, on maksimaalse kontsentratsiooni väärtused 9 korda suuremad kui abakaviiri  $IC_{50}$  (0,08  $\mu\text{g/ml}$  või 0,26  $\mu\text{M}$ ). 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 umbes 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 päevas 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 Accord'i 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 päevas (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. 27 HIV-infektsiooniga patsiendi osalusega ristuva ülesehitusega uuringus oli karboviir-TP intratsellulaarne ekspositsioon suurem 600 mg abakaviiri üks kord päevas ( $AUC_{24,ss} + 32\%$ ,  $C_{max24,ss} + 99\%$  ja  $C_{min} + 18\%$ ) kui 300 mg kaks korda päevas manustamisel. Lamivudiini annuses 300 mg üks kord päevas saanud patsientidel pikenes lamivudiin-TP terminaalne intratsellulaarne poolväärtusaeg 16...19 tunnini, võrreldes lamivudiini plasma poolväärtusajaga 5...7 tundi. 60 terve vabatahtlikuga läbiviidud ristuva ülesehitusega 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 päevas kui 150 mg lamivudiini kaks korda päevas manustamisel. Üldiselt need andmed toetavad 300 mg lamivudiini ja 600 mg abakaviiri üks kord päevas kasutamist HIV-infektsiooniga patsientide raviks. Lisaks on selle üks kord päevas manustatava kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust demonstreeritud keskses kliinilises uuringus (CNA30021 – vt Kliiniline kogemus).

### Patsientide erigrupid

#### *Maksakahjustus*

Farmakokineetilised andmed on saadud eraldi abakaviiri ja lamivudiini kohta.

Abakaviir metaboliseerub peamiselt maksas. Abakaviiri farmakokineetikat on uuritud kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' skoor 5...6), kellele manustati ühekordne 600 mg annus: keskmine (vahemik) – AUC väärtus oli 24,1 (10,4 kuni 54,8) ug.h/ml. Tulemused näitasid, et abakaviiri AUC suurenes keskmiselt 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 kindlat annuse vähendamise soovitusi.

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

Abakaviiri puhul saadud andmete põhjal ei soovitata abakaviir/lamivudiini kombinatsiooni kasutada mõõduka või 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 ilmnenu, et neerufunktsiooni häirega patsientidel suureneb plasmakontsentratsioon (AUC) kliirensi aeglustumise tõttu.

Abacavir/Lamivudine Accord'i 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 AUC<sub>24</sub> 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 AUC<sub>24</sub> väärtused kui ravimi manustamisel kaks korda ööpäevas, kasutades sama ööpäevast koguannust.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Välja arvatud negatiivne roti mikrotoomade *in vivo* test, ei ole andmeid abakaviiri ja lamivudiini kombinatsioonpreparaadi 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 pahaloolumuliste kui mitte-pahaloolumuliste kasvujate esinemissageduse suurenemist. Pahaloolumulisi kasvujaid leiti mõlema liigi isasloomade eesnahäärmetest ja emasloomade kliitorinäärmetest, samuti isaste rottide kilpnäärmetest ja emaste rottide maksast, kusepõiest, lümfisõlmedest ja nahaaluskoest lähtununa.

Enamik neist kasvajatetest tekkis abakaviiri suurima annuse kasutamisel, mis hiirtel oli 330 mg/kg/päevas ja rottidel 600 mg/kg/päevas. 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 toimet 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 kergelt 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 küülikutel embrüo varajast hukkumist 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 surnultsünde. Nende leidude põhjal ei ole võimalik teha järeldusi abakaviiri teratogeense toime kohta.

Rottidega teostatud fertiilsusuuringust ilmnnes, et abakaviiril ja lamivudiinil puudub mõju isas- ja emasloomade viljakusele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos PH 102 (E 460)

Mikrokristalliline tselluloos PH 200 (E 460)

Naatriumtärklisglükolaat (Tüüp A)

Povidoon K 90 (E 1201)

Magneesiumstearaat (E 470b)

#### Tableti kate

Hüpromelloos 5 (E 464)

Makrogool 400 (E 1521)

Titaandioksiid (E 171)

Päikeseloojangukollane FCF alumiiniumlakk (E 110)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

30 kuud.

Ravimipudelid:

Pärast esmast avamist:

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline ja mikrobioloogiline stabiilsus on tõestatud 30 päeva jooksul temperatuuril alla 25°C.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ravimipudelid:

Säilitamistingimusi pärast esmast avamist, vt lõigust 6.3.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Valged läbipaistmatud alumiinium-PVC/PE/PVDC blistrid, mis sisaldavad 30 tabletti.

Valged plastmassist HDPE pudelid, millel in valge plastmassist (PP) kork ja mis sisaldavad 30 tabletti.

Multipakendid sisaldavad 90 (kolm 30 tabletiga pakendit) tabletti valgetes läbipaistmatutes alumiinium-PVC/PE/PVDC blisterpakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Holland

### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

908616

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10.05.2016

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Oktoober 2019