

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab abakaviirvesinikkloriidi koguses, mis vastab 600 mg abakaviirile, ja 300 mg lamivudiini.

INN. *Abacavirum, lamivudinum*.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1,4 mg päikeseloojangukollast (E110).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Oranžid kaksikkumerad modifitseeritud kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid mõõtudega ligikaudu 20,6 mm x 9,1 mm, mille ühel küljel on pimetrukk „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 spetsialiseerunud HIV-infektsiooni ravimisele.

Annustamine

Täiskasvanud, noorukid ja lapsed kehakaaluga vähemalt 25 kg

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

Lapsed kehakaaluga alla 25 kg

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

Abacavir/Lamivudine Mylan 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 kohandamine. Neil juhtudel peab arst tutvuma kummagi ravimpreparaadi 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 Mylan'it ei soovitata kasutada patsientidel kreatiniini kliirensiga < 50 ml/min, kuna see ravim 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 Mylan'i kasutamist, kui see ei ole hädavajalik. Kerge maksakahjustusega (Child-Pugh' skoor 5...6) patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning võimalusel kontrollida abakaviiri plasmakontsentratsiooni (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Abacavir/Lamivudine Mylan'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 Mylan'it 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 kõiki hoiatusi ja ettevaatusabinõusid abakaviiri ja lamivudiini kasutamisel. Abacavir/Lamivudine Mylan'i puhul täiendavad ettevaatusabinõud ja hoiatused puuduvad.

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse supressioon retroviirusvastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda 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 puudub asjakohane ravi.

Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni tekkerisk on kõrge patsientidel, kellel on kindlaks tehtud HLA-B*57:01 alleeli esinemine. 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*57:01 alleeli staatus.
- Ravi abakaviiri/lamivudiiniga ei tohi kunagi alustada patsientidel, kellel on kindlaks tehtud HLA-B*57:01 alleeli esinemine, ega ilma HLA-B*57:01 alleelita patsientidel, kellel tekkis abakaviiri sisaldava raviskeemi (nt abakaviir/lamivudiin, abakaviir/lamivudiin/zidovudiin, abakaviir/dolutegaviir/lamivudiin) eelneval kasutamisel abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni kahtlus.
- Ülitundlikkusreaktsiooni kahtluse korral, isegi HLA-B*57:01 alleeli puudumisel, **tuleb ravi abakaviiri/lamivudiiniga viivitamatult lõpetada**. Kui pärast ülitundlikkuse ilmnemist Abacavir/Lamivudine Mylan-ravi lõpetamisega viivitada, võib tekkida eluohtlik reaktsioon.
- Pärast abakaviiri/lamivudiiniga ravi lõpetamist ülitundlikkusreaktsiooni kahtluse tõttu **ei tohi Abacavir/Lamivudine Mylan'i ega ühegi teise abakaviiri sisaldava ravimi** (nt abakaviir/lamivudiin, abakaviir/lamivudiin/zidovudiin, abakaviir/dolutegraviir/lamivudiin) **kasutamist enam 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 allesjäänud Abacavir/Lamivudine Mylan'i 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 abakaviirravi alustamist, **kuid 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. On oluline teada, et 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 kiiresti kättesaadav.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu tõusu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisalduse 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.

Virooloogilise ravivastuse puudumise risk

- Kolmikravi nukleosiididega: kirjeldatud on virooloogilise ravivastuse puudumise suurt esinemissagedust ja resistentsuse teket varajases staadiumis, kui abakaviiri ja lamivudiini kombineeriti tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga üks kord ööpäevas manustatava raviskeemina.
- Abacavir/Lamivudine Mylan'i kasutamisel võib virooloogilise ravivastuse puudumise risk olla suurem kui teiste ravivõimaluste puhul (vt lõik 5.1).

Maksahaigus

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

Maksa eelneva 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 viirusvastast ravi, tuleb juhinduda ühtlasi nende ravimpreparaatide kohta käivast informatsioonist.

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

Kui abakaviir/lamivudiin 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 kokkuvõtte).

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) ja metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Need toimed olid sageli mööduvad. Harva on teatatud hilise tekkega närvisüsteemi häiretest (hüpertoononia, krambid, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired on mööduvad või püsivad. Neid leide tuleb hinnata kõigil lastel, kes puutuvad kokku nukleosiidi ja nukleotiidi analoogidega *in utero* ning kellel esinevad tundmatu etioloogiaga rasked kliinilised leiud, eriti neuroloogilised leiud. Need leiud ei mõjuta retroviirusvastase ravi kasutamise riiklikke soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV-i vertikaalset ülekannet.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi 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 retroviirusvastase kombineeritud ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja

Pneumocystis jirovecii pneumoonia (mida sageli nimetatakse *Pneumocystis carinii* pneumooniaks, PCP). Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on kirjeldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunne hepatiit), kuid kirjeldatud aeg haigusjuhtude avaldumiseni on varieeruvam ja need võivad ilmnedu mitu kuud pärast ravi alustamist.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immunosupressiooni ja kõrge kehamassiindeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesevalu, -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 teised 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 abakaviirravi ja müokardiinfarkti riski vahel. Seniajani ei ole kindlaks tehtud bioloogilist mehhanismi, mis selgitaks riski võimalikku suurenemist. Abakaviiri/lamivudiini määramisel tuleb rakendada meetmeid, et püüda viia miinimumini kõik modifitseeritavad riskitegurid (nt suitsetamine, hüpertensioon ja hüperlipideemia).

Ravimite koostoimed

Abakaviiri/lamivudiini 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 Mylan sisaldab päikeseloojangukollast asovärvainet (E110), mis võib tekitada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Abacavir/Lamivudine Mylan sisaldab abakaviiri ja lamivudiini, mistõttu võivad kummagi nimetatud toimeainega seotud koostoimed ilmnedu ka Abacavir/Lamivudine Mylan'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 kationitranspordisüsteemid (OCTd, *organic cation transporters*); lamivudiini manustamisel koos OCT inhibiitoritega võib suurenedu 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, mittenukleosiidide ja teiste põhiliste P450 ensüümide kaudu metaboliseeruvate ravimitega on väike.

Abakaviiri/lamivudiini 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
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 abakaviiri/lamivudiini manustada samaaegselt teiste tsütidiini analoogidega, nt emtritsitabiiniga.
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
Trimetoprim/sulfametoksasool (kotrimoksasool)/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.	Abakaviiri/lamivudiini annust ei ole vaja muuta. Kui vajalik on samaaegne manustamine koos kotrimoksasooliga, tuleb patsiente kliiniliselt jälgida. Trimetoprimi/sulfametoksasooli suurte annuste kasutamist <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoonia (PCP) ja toksoplasmoosi raviks ei ole uuritud ning seda tuleb vältida.
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)	
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 muutmise 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 muutmise ei ole vajalik.
Tsimetidiin/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 ühikordse annusena, seejärel 600 mg kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul)	Abakaviir: AUC ↔ C _{max} ↓35% Metadoon: CL/F ↑22%	Abakaviiri/lamivudiini annust ei ole vaja muuta. Enamikul patsientidel ei ole tõenäoliselt vaja metadooni annust kohandada; mõnikord 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 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.	
MUUD		
Etanool/abakaviir (0,7 g/kg ühekordne annus/600 mg ühekordne annus)	Abakaviir: AUC ↑41% Etanool: AUC ↔ (Alkoholdehüdrogenaasi inhibeerimine)	Annuse muutmise ei ole vajalik.
Etanool/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Sorbitooli lahus (3,2 g, 10,2 g,	Lamivudiini suukaudse lahuse	Võimaluse korral vältida

13,4 g)/ lamivudiin	üksikannus 300 mg Lamivudiin: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	sorbitooli või muid osmootset rõhku mõjutavaid polüalkohole või monosahhariidalkohole (nt ksülitool, mannitool, laktitool, maltitool) sisaldavate ravimite pikaajalist koosmanustamist abakaviiri/lamivudiiniga. Kui pikaajalist koosmanustamist ei ole võimalik vältida, tuleb kaaluda HIV-1 viiruskoormuse sagedasemat kontrollimist.
---------------------	--	---

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

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, 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). Abacavir/Lamivudine Mylan'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 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 väärarenguid ega avalda 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 väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Abakaviiri/lamivudiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad, kuid eeltoodud andmete põhjal ei ole väärarengute teke inimestel tõenäoline.

Patsientide puhul, kellel esineb hepatiidi koinfektsioon ja kes saavad lamivudiini sisaldavaid ravimeid, nagu Abacavir/Lamivudine Mylan, 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 mitokondrite erineva raskusega 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-i 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 autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Patsiendi autojuhtimise või masinatega töötamise võime hindamisel tuleb arvesse võtta patsiendi kliinilist seisundit ja abakaviiri/lamivudiini kõrvaltoimete profiili.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Abakaviiri/lamivudiini kasutamisel kirjeldatud kõrvaltoimed olid vastavuses abakaviiri ja lamivudiini teadaoleva ohutusprofiiliga nende toimeainete eraldi manustamisel. Paljude loetletud kõrvaltoimete puhul on ebaselge, kas need on seotud toimeaine, mitmesuguste teiste HIV-infektsiooni raviks kasutatavate preparaatidega või on 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 kui 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> neutropeenia ja aneemia (mõlemad mõnikord rasked), trombotsütopeenia <i>Väga harv:</i> puhas punaliblede 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 teatatud perifeerse neuropaatia (või paresteesia) juhtudest
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		<i>Sage:</i> köha, nasaalsed sümptomid
Seedetrakti häired	<i>Sage:</i> iiveldus, oksendamine,	<i>Sage:</i> iiveldus, oksendamine,

	kõhulahtisus <i>Harv</i> : on teatatud pankreatiidist, kuid selle põhjuslik seos abakaviiri raviga ei ole kindel	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 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, alopeetsia <i>Harv</i> : angioödeem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		<i>Sage</i> : liigesevalu, 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. Tumedas kirjas on kõrvaltoimed, mida kirjeldati **vähemalt 10%**-l ülitundlikkusreaktsiooniga patsientidest.

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

<i>Nahk</i>	Lööve (tavaliselt makulopapuloosne 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>	Lümfopenia
<i>Maks/pankreas</i>	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine , hepatiit, maksapuudulikkus
<i>Lihase-skeletisüsteem</i>	Lihasevalu , harva müolüüs, liigesevalu, kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine
<i>Urotrakt</i>	Kreatiiniisisalduse suurenemine, neerupuudulikkus

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

Abakaviiri ravi 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 ravi taasalustamise järgselt on harva sarnased reaktsioonid tekkinud ka patsientidel, kellel esines enne abakaviiri ravi lõpetamist 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 tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib retroviirusvastase kombineeritud ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on kirjeldatud ka autoimmuunhäireid (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 juhtudest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud retroviirusvastast kombineeritud ravi. Selle kõrvaltoime esinemissagedus 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 abakaviiri/lamivudiini kujul üks kord ööpäevas. Üks või kaks korda ööpäevas ravi saanud lastel ei ole täiskasvanutega võrreldes täiendavaid ohutusalseid 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.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

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 nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI-d, *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*) ning selektiivsed HIV-1 ja HIV-2 (LAV2 ja EHO) replikatsiooni inhibiitorid. Nii abakaviir kui ka lamivudiin metaboliseeruvad intratsellulaarsete kinaaside toimele järjestikku vastavateks aktiivseteks 5'-trifosfaatideks (TP). Lamivudiin-TP ja karboviir-TP (abakaviiri aktiivne trifosfaatvorm) on HIV pöördtranskriptaasi (RT) substraadid ja konkureerivad inhibiitorid. Põhiline viirusvastase toime mehhanism seisneb siiski nende inkorporeerimises monofosfaatidena viiruse DNA ahelasse, mille tulemuseks on ahela katkemine. Abakaviir- ja lamivudiinifosfaatide 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 viirusvastasele toimele rakukultuuris ei avaldanud antagonistlikku toimet selle kombineerimine NRTI-de didanosiini, emtritsitabiini, stavudiini, tenofoviiri või zidovudiini, mittenukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitori (NNRTI, *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*) 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, monotsüütide/makrofaagidest lähtuvatel rakuliinidel ja perifeerse vere aktiveeritud lümfotsüütide (PBL, *peripheral blood lymphocytes*) ning monotsüütide/makrofaagide primaarkultuuridel. Ravimi kontsentratsioon, mis oli vajalik viiruse replikatsiooni inhibeerimiseks 50% võrra (EC₅₀) või 50% inhibeeriv kontsentratsioon (IC₅₀) varieerus sõltuvalt viirusest ja peremeesraku tüübist.

Abakaviiri keskmine EC₅₀ HIV-1IIB ja HIV-1HXB2 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 lamivudiinil 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 EC₅₀ mediaanväärtused 0,912 µM (vahemik: 0,493 kuni 5,017 µM) ja 1,26 µM (vahemik: 0,72 kuni 1,91 µM) vastavalt abakaviiri korral ning 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.

Retroviirusvastast ravi 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, *circulating recombinant form*) 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).

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 viirusvastast 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 B-alatüübi isolaatide rakukultuuris.

Resistentsus

In vivo resistentsus

In vitro on selekteeritud abakaviirile resistentseid HIV-1 isolaate metsikut tüüpi HIV-1 (HXB2) tüvede hulgast ja see on seotud spetsiifiliste genotüübimuutustega RT-geenis (koodonid M184V, K65R, L74V ja Y115). Selektioon 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 selektiooni. Kaks mutatsiooni tekitasid abakaviiri tundlikkuse 7- kuni 8-kordse muutuse ja kolme mutatsiooni kombinatsioon oli vajalik rohkem kui 8-kordse tundlikkuse muutuse saavutamiseks. Zidovudiiniresistentse kliinilise isolaadi RTMC kasvatamisel selekteeriti 184V mutatsioon.

HIV-1 resistentsus lamivudiini suhtes on seotud M184I või sagedamini M184V aminohappe muutuse tekkega viiruse pöördtranskriptaasi (RT) toimekoha lähedal. HIV-1 (HXB2) kasvatamine 3TC suurenevate kontsentratsioonide juures annab tulemuseks tugevalt (> 100 kuni > 500 korda) lamivudiiniresistentsed 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.

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 retroviirusvastast ravi.

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

Ravi	Abakaviir + lamivudiin + zidovudiin ¹	Abakaviir + lamivudiin + NNRTI	Abakaviir + lamivudiin + PI (või PI/ritonaviir)	Kokku
Uuritavate arv	282	1094	909	2285
Virooloogiliste 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-id³	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. 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 zidovudiinita 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 lamivudiinravi jätkamine 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 lamivudiinravi jätkamisele alati eelistada ravi alustamist tundlike nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitoritega (NRTI-d). Seetõttu tuleb lamivudiinravi jätkamist 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 viiruse kontrollimatu 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-l (15%) D67N. K65R ei esinenud ning L74V ja Y115F esines harva ($\leq 3\%$). Genotüübi prognostilise 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 pöördranskriptaasi mutatsioon	4. nädal (n = 166)		
	n	vRNA muutuse mediaan (\log_{10} koopiat/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 mittenukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite vahel on ebatõenäoline.

Kliiniline kogemus

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

Varem ravi mittesaanud patsiendid

Abakaviiri ja lamivudiini kombinatsioonravi üks kord ööpäevas manustatav raviskeem toetub 48-nädalasele mitmekeskuselisele 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 kokkuvõtte on alarühmiti esitatud alljärgnevas tabelis.

Efektiivsuse tulemused 48. nädalal uuringus CNA30021 uuringu alguse HIV-1 RNA ja CD4 kategooriate järgi (ITT-e TLOVR retroviirusvastast ravi mittesaanud isikutele)

	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% usaldusvahemik -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 vähete 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 samaväärsust. Järgnevalt on toodud tulemuste kokkuvõtte:

**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 koopiat/ml järgi	134/188 (71%)	118/188 (63%)	141/205 (69%)	119/205 (58%)
Ravivastus HIV-1 RNA algtaseme ≥ 100 000 koopiat/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 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

(DSMB, *Data Safety Monitoring Board*) 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 koopiat/ml järgi	61/95 (64%)	62/83 (75%)
Ravivastus HIV-1 RNA algtaseme ≥ 100 000 koopiat/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 abakaviiri/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 mittenukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoriga 48 nädala jooksul. Täheldati HIV-1 RNA taseme sarnast langust, mõõdetuna keskmine kõveraalne pindala miinus algväärtus, näidates, et abakaviiri/lamivudiini rühm ei olnud halvem abakaviir pluss lamivudiin kaks korda ööpäevas rühmast (AAUCMB, vastavalt -1,65 log₁₀ koopiat/ml *versus* -1,83 log₁₀ koopiat/ml, 95% usaldusvahemik -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 ööpäevas ja proteaasi inhibiitorit või mittenukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit, jätkama seda raviskeemi või üle minema abakaviiri/lamivudiini pluss proteaasi inhibiitori või mittenukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitori kasutamisele 48 nädala jooksul. 48. nädala tulemused näitasid, et abakaviiri/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% usaldusvahemik -2,7; 13,5).

Müügiloa hoidja ei ole abakaviiri/lamivudiini kombinatsiooni jaoks välja selgitanud genotüübilise tundlikkuse skoori (GSS, *genotypic sensitivity score*). Tabelis on esitatud CAL30001 uuringus ravikogemusega patsientidel, kellel 48. nädalal oli HIV-RNA < 50 koopiat/ml, genotüübilise tundlikkuse skoori järgi määratud optimeeritud baasravi (OBT, *optimized background therapy*). Hinnati ka peamiste IAS-USA määratletud mutatsioonide mõju abakaviiri või lamivudiini ravivastusele ja mitme nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitori resistentsusega (*multi-NRTI resistance*) seotud mutatsioonide arvule uuringu alguses olemasolevatest mutatsioonidest. GSS saadi *Monogrami* aruannetest, milles tundlikele viirustele määrati väärtused 1 kuni 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 viiruskoopiad < 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+	
Genotüübiline tundlikkuse skoor OBT korral					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%)
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 nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitori resistentsusega seotud mutatsioonid

CNA109586 (ASSERT) ja CNA30021 uuringutes saadi varem ravi mittesaanud patsientide genotüübiandmed 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 viiruskoopiad < 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+	
Genotüübiline tundlikkuse skoor OBT korral					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%)
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 ning kaks korda ööpäevas manustamist võrreldi HIV-infektsiooniga lastel läbi viidud randomiseeritud mitmekeskuselises kontrolliga uuringus. Uuringusse ARROW (COL105677) kaasati 1206 last vanuses 3 kuud kuni 17 aastat, kellele annustati ravimit vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni ravijuhendites (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 nädalaks. Selles populatsioonis said 104 patsienti, kes kaalusid vähemalt 25 kg, 600 mg abakaviiri ja 300 mg lamivudiini abakaviiri/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 teisele 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 analüüsimetodist.

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 bioekvivalentsusuuringus, 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 täis kõhuga 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. Suukaudselt manustatud abakaviiri ja lamivudiini absoluutne biosaadavus täiskasvanutel on vastavalt ligikaudu 83% ja 80...85%. Keskmine maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg (t_{max}) on abakaviiri ja lamivudiini puhul vastavalt ligikaudu 1,5 tundi ja 1 tund. Pärast abakaviiri ühekordse 600 mg annuse manustamist on keskmine (CV) C_{max} 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28%) ja keskmine (CV) AUC_{∞} 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21%). Pärast lamivudiini korduvat suukaudset manustamist annuses 300 mg üks kord ööpäevas seitsme päeva jooksul on keskmine (CV) tasakaalukontsentratsiooni faasi C_{max} 2,04 $\mu\text{g/ml}$ (26%) ja keskmine (CV) AUC_{24} 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (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 ilmnenu TSV/plasma AUC suhe vahemikus 30...44%. Kui abakaviiri manustatakse annuses 600 mg kaks korda ööpäevas, on maksimaalse kontsentratsiooni väärtused 9 korda suuremad kui abakaviiri IC₅₀ (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 koostoimete 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/h/kg, millest valdava osa moodustab renaalne kliirens (> 70%), mis toimub läbi orgaanilise katioone transportsüsteemi. Neerukahjustusega patsientidega läbi viidud uuringutest ilmnes, et neerufunktsiooni häire mõjutab lamivudiini eliminatsiooni. Abakaviiri/lamivudiini 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. 27 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 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 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 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) µg·h/ml. Tulemused näitasid, et abakaviiri AUC suurenes keskmiselt (90% CI) 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 abakaviiri/lamivudiini 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 lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on sarnane normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Uuringutest lamivudiiniga on ilmnenu, et neerufunktsiooni häirega patsientidel suureneb plasmakontsentratsioon (AUC) kliirensi aeglustumise tõttu. Abakaviiri/lamivudiini 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 kogunannust.

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 kogunannust.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kui välja arvata negatiivne *in vivo* roti mikrotoomade test, ei ole andmeid abakaviiri ja lamivudiini kombinatsioonipreparaadi kasutamise kohta katseloomadel.

Mutageensus ja kartsinogeensus

Bakteriaalsetes testides ei olnud abakaviiri ega lamivudiini 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 kasvaja esinemissageduse suurenemist. Pahaloomulisi kasvaja leiti mõlema liigi isasloomade eesnahäärmetest ja emasloomade kliitorinäärmetest, samuti

isaste rottide kilpnäärdest ning emaste rottide maksast, kusepõiest, lümfisõlmedest ja nahaaluskoest lähtununa.

Enamik neist kasvajatelt 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 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 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 skeleti vääringute esinemissageduse suurenemist, varajast emakasisest surma ja surnultsüde. Nende leidude põhjal ei ole võimalik teha järeldusi abakaviiri teratogeense toime kohta.

Rottidega teostatud fertiilsuuringust ilmnas, et abakaviiril ja lamivudiinil puudub mõju isas- või emasloomade viljakusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos
Krospovidoon
Povidoon
Isopropüülalkohol
Magneesiumstearaat
Kollane raudoksiid (E172)

Tableti kate:

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Makrogool
Polüsorbaat 80
Päikeseloojangukollane alumiiniumlakk (E110)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Blister: 2 aastat.

Pudel: 2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpudelis. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/Aclar/Al blisterpakend sisaldab 30, 60 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

PVC/PVDC/Al blisterpakend sisaldab 30, 60 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

Trükitud kattega HDPE pudel polüpropüleenist lastekindla korgiga, induksioonkuumutiga suletud ja märgistatud. Pudelis on kuivatusaine kotike aktiivsõega ja 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Trükitud kattega HDPE pudel polüpropüleenist lastekindla korgiga, induksioonkuumutiga suletud ja märgistatud. Pudelis on kuivatusaine kotike aktiivsõega, kotike hapniku absorbendiga ja 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

962918

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.04.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

november 2018