

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Abacavir/Lamivudine Teva, 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.*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Oranžid piklikud kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „600“ ja teisel küljel „300“. Tableti mõõtmed on ligikaudu 20,5 mm x 9 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 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, kellele 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 Teva soovitatav annus on üks tablett üks kord ööpäevas.

*Lapsed kehakaaluga alla 25 kg:*

Abacavir/Lamivudine Teva't ei tohi manustada alla 25 kg kehakaaluga lastele, kuna fikseeritud annustes toimeaineid sisaldav tablett ei võimalda annuse vähendamist.

Abacavir/Lamivudine Teva 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 preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttega.

## *Patsientide erirühmad*

### *Eakad*

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

### *Neerukahjustus*

Abacavir/Lamivudine Teva't ei soovitata kasutada patsientidel kreatiniini kliirensiga < 30 ml/min (vt lõik 5.2). Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Siiski suureneb lamivudiini ekspositsioon märkimisväärselt patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on <50 ml/min (vt lõik 4.4).

### *Maksakahjustus*

Abakaviir metaboliseerub peamiselt maksas. Puuduvad kliinilised andmed mõõduka või raske maksakahjustusega patsientide kohta, mistõttu ei soovitata Abacavir/Lamivudine Teva't kasutada, välja arvatud juhul, kui seda peetakse hädavajalikuks. 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 Teva 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 Teva't võib võtta koos toiduga või ilma.

## **4.3 Vastunäidustused**

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

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

See lõik sisaldab erihoiatusi ja ettevaatusabinõusid, mis kehtivad abakaviiri ja lamivudiini kasutamisel. Abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooni puhul täiendavaid ettevaatusabinõusid ja erihoiatusi ei ole.

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse supressioon retroviirusevastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa vähest 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 täheldatud ülitundlikkusreaktsioone, millest mõned on olnud eluohtlikud ja harvadel juhtudel lõppenud surmaga, kui puudus asjakohane ravi.

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

Seetõttu tuleb järgida järgnevat:

- Enne ravi alustamist tuleb alati dokumenteerida HLA-B\*5701 alleeli staatus.

- Ravi abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooniga 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 abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooniga **viivitamatult lõpetada**. Kui pärast ülitundlikkuse ilmnemist abakaviiri ja lamivudiini kombinatsioonravi lõpetamisega viivitada, võib tekkida eluohtlik reaktsioon.
- Pärast abakaviiri ja lamivudiini kombinatsioonravi lõpetamist ülitundlikkusreaktsiooni kahtluse tõttu ei tohi abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooni **ega ühegi teise abakaviiri sisaldava ravimpreparaadi kasutamist enam mitte kunagi uuesti alustada**.
- Abakaviiri sisaldavate preparaatide uuesti kasutusele võtmine pärast kahtlustatud abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni võib viia sümptomite kohese taastekkeni tundide jooksul. Korduvad sümptomid on tavaliselt raskemad kui esialgsed ning võivad hõlmata eluohtlikku vererõhu langust ja surma.
- Vältimaks abakaviiri uuesti kasutamist patsientide poolt, kellel on esinenud ülitundlikkusreaktsiooni kahtlus, tuleb neid juhendada, et nad viskaksid ära allesjäänud abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooni tabletid.

#### Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni kliiniline kirjeldus

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

Peaaegu kõikide abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioonide puhul tekivad 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 tähtis meeles pidada, et need sümptomid **võivad viia valediagnoosini, kui ülitundlikkusreaktsiooni peetakse hingamisteede haiguseks (pneumoonia, bronhiit, farüngiit) või gastroenteriidiks**.

Ülitundlikkusreaktsiooniga seotud sümptomid süvenevad ravi jätkumisel ja võivad olla eluohtlikud. Need sümptomid taanduvad enamasti pärast abakaviiri ärajätmist. Harva on patsientidel, kes on ravi abakaviiriga katkestanud muudel põhjustel kui ülitundlikkusreaktsiooni sümptomite tõttu, samuti tekkinud eluohtlikud reaktsioonid tundide jooksul pärast ravi taasalustamist abakaviiriga (vt lõik 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“). Ravi taasalustamine abakaviiriga peab nendel patsientidel toimuma tingimustes, kus arstiabi on kiiresti 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 tõusu kohta puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhenditest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

#### Pankreatiit

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

### Viroloogilise ravivastuse puudumise risk

- Kolmikravi nukleosiididega: kirjeldatud on viroloogilise ravivastuse puudumise suurt esinemissagedust ja resistentsuse teket varajases staadiumis, kui abakaviiri ja lamivudiini kombineeriti tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga üks kord ööpäevas manustatava raviskeemiga.
- Abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooni kasutamisel võib viroloogilise ravivastuse puudumise risk olla suurem kui teiste ravivõimaluste puhul (vt lõik 5.1).

### Maksahaigus

Väljendunud maksahaigusega patsientidel ei ole abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooni ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud. Abakaviiri ja lamivudiini kombinatsioon ei 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 sellistel 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, juhinduge ühtlasi nende ravimpreparaatide kohta käivast informatsioonist.

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

Kui abakaviiri ja lamivudiini kombinatsioon jäetakse ära patsientidel, kellel esineb samaaegselt HBV infektsioon, on soovitatav nii maksafunktsiooni näitajate kui HBV replikatsiooni markerite regulaarne kontroll, kuna lamivudiini ravi lõpetamise tagajärjel võib tekkida hepatiidi ägenemine (vt lamivudiini sisaldavate 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. Mitokondriaalsest düsfunktsioonist on teatatud 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 muutused olid sageli mööduvad. Harva on teatatud ka hilise tekkega närvisüsteemi häiretest (hüpertoonia, krambid, käitumishäired). Ei ole teada, kas 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 alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilist seisundit või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud mõnel esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusevastase 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 autoimmuunseid häireid (näiteks Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid kirjeldatud aeg haigusjuhtude avaldumiseni on varieeruvam ja need võivad ilmnedu mitu kuud pärast ravi alustamist.

### Osteonekroos

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

### Oportunistlikud infektsioonid

Patsiente tuleb hoiatada, et abakaviiri ja lamivudiini kombinatsioon või mistahes muu retroviirusevastane ravi ei ravi HIV-infektsioonist terveks ning et neil võivad jätkuvalt tekkida oportunistlikud infektsioonid ja muud HIV-infektsiooni tüsistused. Seetõttu peavad patsiendid jääma HIV-infektsiooniga seotud haiguste ravile spetsialiseerunud arstide hoolika järelevalve alla.

### 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 abakaviiri ravi ja müokardiinfarkti riski vahel. Seni ei ole kindlaks tehtud bioloogilist mehhanismi, mis selgitaks riski võimalikku suurenemist. Abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooni määramisel tuleb rakendada meetmeid, et püüda viia miinimumini kõiki modifitseeritavaid riskitegureid (nt suitsetamine, hüpertensioon ja hüperlipideemia).

### Manustamine mõõduka neerukahjustusega patsientidele

Abacavir/Lamivudine Teva't saavatel patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on vahemikus 30 kuni 49 ml/min, võib lamivudiini ekspositsioon (AUC) olla 1,6 kuni 3,3 korda suurem kui patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on  $\geq 50$  ml/min. Puuduvad ohutusandmed randomiseeritud, kontrolliga uuringutest, kus Abacavir/Lamivudine Teva't võrreldi patsientidel üksikute komponentidega, kelle kreatiniini kliirens oli vahemikus 30 kuni 49 ml/min ja kes said kohandatud annusega lamivudiini. Esialgsetes lamivudiini registreerimisuurinues kombinatsioonis zidovudiiniga seostati lamivudiini suuremat ekspositsiooni suurema hematoloogilise toksilisuse (neutropeenia ja aneemia) määraga, ehkki nii neutropeenia kui aneemia tõttu katkestasid <1% osalejatest. Võib esineda teisi lamivudiiniga seotud kõrvaltoimeid (näiteks seedetrakti ja maksa häired).

Patsiente, kellel on püsivalt kreatiniini kliirens vahemikus 30 kuni 49 ml/min ja kes saavad Abacavir/Lamivudine Teva't, tuleb jälgida lamivudiiniga seotud kõrvaltoimete, eriti hematoloogilise toksilisuse suhtes. Neutropeenia tekkimisel või süvenemisel või aneemia tekkimisel on näidustatud lamivudiini annuse kohandamine vastavalt lamivudiini ravimi omaduste kokkuvõttele, mida Abacavir/Lamivudine Teva'ga ei ole võimalik saavutada. Abacavir/Lamivudine Teva kasutamine tuleb katkestada ja raviskeemi koostamiseks kasutada toimeaineid eraldi.

### Ravimite koostoimed

Abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooni ei tohi kasutada koos ühegi teise lamivudiini sisaldava ravimpreparaadiga ega emtritsitabiini sisaldava ravimpreparaadiga.

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

### Abiaine

#### *Naatrium*

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes õhukese polümeerikattega tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

See ravimpreparaat sisaldab abakaviiri ja lamivudiini, mistõttu võivad kummagi nimetatud ravimiga seotud koostoimed ilmned ka selle ravimi kasutamisel. Kliiniliste uuringute andmetel ei esine abakaviiri ja lamivudiini vahel kliiniliselt olulisi koostoimeid.

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

Abakaviir ja lamivudiin ei metaboliseeru olulisel määral tsütokroom P450 ensüümide (nagu CYP 3A4, CYP 2C9 või CYP 2D6) kaudu, samuti ei indutseeri nad seda ensüümsüsteemi. Lamivudiin ei inhibeeri tsütokroom P450 ensüüme. Abakaviir ei inhibeeri olulisel määral CYP3A4 kaudu toimuvat metabolismi, samuti on in vitro näidatud, et abakaviir ei inhibeeri CYP2C9 ega CYP2D6 ensüüme. In vitro uuringutes on näidatud, et abakaviir võib inhibeerida tsütokroom P450 1A1 (CYP1A1). Seetõttu on võimalus koostoitete tekkeks retroviirusevastaste proteaasi inhibiitorite, mitte-nukleosiidide ja teiste põhiliste P450 ensüümide kaudu metaboliseeruvate ravimitega väike.

Abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooni 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)	Soovitused seoses koosmanustamisega
<b>RETROVIIRUSEVASTASED RAVIMID</b>		
Didanosiin/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Didanosiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Zidovudiin/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Zidovudiin/lamivudiin Zidovudiini 300 mg üksikannus Lamivudiini 150 mg üksikannus	Lamivudiin: AUC ↔ Zidovudiin: AUC ↔	
Emtritsitabiin/lamivudiin		Sarnasuste tõttu ei tohi Abacavir/Lamivudine Teva't manustada koos teiste tsütidiini analoogidega, nagu emtritsitabiin.
<b>INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID</b>		
Trimetoprim/sulfametoksasool (kotrimoksasool)/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.	Abacavir/Lamivudine Teva annust ei ole vaja kohandada.  Kui on vajalik samaaegne manustamine koos kotrimoksasooliga, tuleb patsiente kliiniliselt jälgida. Trimetoprimi/sulfametoksasooli suurte annuste kasutamist <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoonia ja toksoplasmooosi 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.	Andmeid ei ole piisaval hulgal, et

	UGT indutseerimise tõttu võib vähesel määral väheneda abakaviiri plasmakontsentratsioon.	soovitada annuse kohandamist.
Rifampitsiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
<b>ANTI-KONVULSANDID</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/abakaviir	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 kohandamine 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 kohandamine 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 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).
<b>OPIOIDID</b>		
Metadoon/abakaviir	Abakaviir: AUC ↔	Abacavir/Lamivudine Teva

(40...90 mg üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul/600 mg ühikordse annusena, seejärel 600 mg kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul)	$C_{max}$ ↓35% Metadoon: CL/F ↑22%	annust ei ole vaja kohandada.  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.	
Sorbitooli lahus (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudiin	Lamivudiini suukaudse lahuse üksikannus 300 mg Lamivudiin: AUC ↓14%; 32%; 36% $C_{max}$ ↓28%; 52%, 55%.	Võimaluse korral vältida sorbitooli või muid osmootset rõhku mõjutavaid polüalkohole või monosahhariidalkohole (nt ksülitool, mannitool, laktitool, maltitool) sisaldavate ravimite pikaajalist koosmanustamist Abacavir/Lamivudine Teva'ga. Kui pikaajalist koosmanustamist ei ole võimalik vältida, kaaluda HIV-1 viiruskoormuse sagedasemat kontrollimist.
Riotsiguaat/abakaviir	Riotsiguaat ↑ <i>In vitro</i> pärsib abakaviiri CYP1A1. Riotsiguaadi ühe annuse (0,5 mg) samaaegne manustamine HIV-iga patsientidele, kes saavad kombinatsioonravi abakaviiri/dolutegraviiri/ lamivudiiniga (600 mg/50 mg/300 mg üks kord ööpäevas), põhjustas riotsiguaadi $AUC_{(0-\infty)}$ ligikaudu kolmekordse suurenemise võrreldes tervetel vabatahtlikel varasema riotsiguaadi $AUC_{(0-\infty)}$ -ga.	Riotsiguaadi annust võib olla vajalik vähendada. Vt riotsiguaadi väljakirjutamise teavet annustamise soovistega.

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

### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

#### 4.6 Fertiilsus, 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 suremuse suurenemist küülikutel, kuid mitte rottidel (vt lõik 5.3). Abacavir/Lamivudine Teva 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 vääraneguid 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 vääraneguid ega kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad, kuid eeltoodud andmete põhjal ei ole vääranegude teke inimestel tõenäoline.

Patsientide puhul, kellel esineb hepatiidi koinfektsioon ja kes saavad lamivudiini sisaldavaid ravimeid, nagu Abacavir/Lamivudine Teva, 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 saavad 24-nädalaseks. Puuduvad andmed abakaviiri ja lamivudiini ohutuse kohta nende manustamisel alla kolme kuu vanustele imikutele.

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

##### Fertiilsus

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

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusandmete kokkuvõte

Abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooni 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 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).

<b>Organsüsteem</b>	<b>Abakaviir</b>	<b>Lamivudiin</b>
Vere ja lümfisüsteemi häired		<i>Aeg-ajalt:</i> neutropeenia ja aneemia (mõlemad mõnikord rasked), trombotsütopeenia <i>Väga harv:</i> isoleeritud 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> kõha, nasaalsed sümptomid
Seedetrakti häired	<i>Sage:</i> iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus <i>Harv:</i> on teatatud pankreatiidi tekkest, kuid selle põhjuslik seos abakaviiri raviga 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 kahjustused	<i>Sage:</i> lööve (ilma süsteemsete sümptomiteta) <i>Väga harv:</i> multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermise nekrolüüs	<i>Sage:</i> lööve, alopeetsia <i>Harv:</i> angioödem
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. Paksus kirjas on kõrvaltoimed, mida kirjeldati **vähemalt 10%** 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 halb enesetunne.

<i>Nahk</i>	<b>Lööve</b> (tavaliselt makulopapuloosne või urtikaarne)
<i>Seedetrakt</i>	<b>Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu</b> , suuõõne haavandid
<i>Hingamisteed</i>	<b>Hingeldus, köha</b> , kurguvalu, täiskasvanute respiratoorse distressi sündroom, hingamispuudulikkus
<i>Muud</i>	<b>Palavik, letargia, halb enesetunne</b> , tursed, lümfisõlmede suurenemine, vererõhu langus, konjunktiviit, anafülaksia
<i>Närvisüsteem/psühhiaatria</i>	<b>Peavalu</b> , paresteesia
<i>Verepilt</i>	Lümfopeenia
<i>Maks/pankreas</i>	<b>Maksaensüümide aktiivsuse tõus</b> , hepatiit, maksapuudulikkus
<i>Lihase-skeletisüsteem</i>	<b>Lihasevalu</b> , harva müolüüs, liigesvalu, kreatinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine
<i>Kuseteed</i>	Kreatiniinisalduse suurenemine, neerupuudulikkus

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

Abakaviiri raviga 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. Abakaviiri raviga taaslustamise järgselt on sarnased reaktsioonid harva tekkinud ka patsientidel, kellel esines enne ravi lõpetamist abakaviiriga ainult üks ülitundlikkuse põhisümptomitest (vt eespool). Väga harvadel juhtudel on sarnaste reaktsioonide teket kirjeldatud pärast ravi 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 teatatud ka autoimmuunsetest häiretest (näiteks Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit); kuid kirjeldatud aeg haigusjuhtude avaldumiseni on varieeruvam ja need reaktsioonid võivad ilmnedu mitu kuud pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

### *Osteonekroos*

Teatatud on osteonekroosi juhtudest, eriti patsientidel, kellel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusevastast 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 fikseeritud annusekombinatsiooni tablettidena üks kord ööpäevas. Üks või kaks korda ööpäevas ravi saanud lastel ei ole täiskasvanutega võrreldes täiendavaid ohutuslaseid leide ilmnenu.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.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 dialüüsitav, võib üleannustamise raviks kasutada pidevat hemodialüüsi, kuigi seda ei ole uuritud. Ei ole teada, kas abakaviir on peritoneaal- või hemodialüüsitav.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

*Toimemehhanism:* Abakaviir ja lamivudiin on nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI) ning tugevad selektiivsed HIV-1 ja HIV-2 (LAV2 ja EHO) replikatsiooni inhibiitorid. Nii abakaviir kui lamivudiin metaboliseeruvad intratsellulaarsete kinaaside toimetel järjestikuliselt vastavateks aktiivseteks 5'-trifosfaatideks (TP). Lamivudiin-TP ja karboviir-TP (abakaviiri aktiivne trifosfaatvorm) on HIV pöördtranskriptaasi (*reverse transcriptase*, RT) substraadid ja konkureerivad inhibiitorid. Põhiline viirusevastase toime mehhanism seisneb siiski nende inkorporeerimises monofosfaatidena viiruse DNA ahelasse, mille tulemuseks on ahela katkemine. Abakaviiri ja lamivudiintrifosfaadi afiinsus peremeesorganismi DNA-polümeraasi suhtes on oluliselt väiksem.

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

### Viirusvastane aktiivsus *in vitro*

Nii abakaviiril kui lamivudiinil on näidatud replikatsiooni inhibeeriv toime HIV laboritüvedel ja kliinilistel isolaatidel mitmel rakutüübil, sealhulgas transformeerunud T-raku rakuliinidel,

monotsüütide/makrofaagidest lähtuvatel rakuliinidel ja perifeerse vere aktiveeritud lümfotsüütide (*peripheral blood lymphocytes*, PBL) ja monotsüütide/makrofaagide primaarkultuuridel. Ravimikontsentratsioon, mis oli vajalik viiruse replikatsiooni inhibeerimiseks 50% võrra (EC<sub>50</sub>) või 50% inhibeeriv kontsentratsioon (IC<sub>50</sub>) varieerus sõltuvalt viirusest ja peremeesraku tüübist.

Abakaviiri keskmine EC<sub>50</sub> HIV-1IIIB ja HIV-1HXB2 laboritüvede korral oli vahemikus 1,4 kuni 5,8 µM. Lamivudiini EC<sub>50</sub> mediaanväärtus või keskmine väärtus HIV-1 laboritüvede korral oli vahemikus 0,007 kuni 2,3 µM. Abakaviiri keskmine EC<sub>50</sub> HIV-2 (LAV2 ja EHO) laboritüvede korral oli vahemikus 1,57 kuni 7,5 µM ja lamivudiini korral vahemikus 0,16 kuni 0,51 µM.

Abakaviiri EC<sub>50</sub> 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 EC<sub>50</sub> 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*<sup>TM</sup> analüüsi abil (n=92 uuringust COL40263) või ühetsüklilise *Monogram Biosciences PhenoSense*<sup>TM</sup> analüüsi abil (n=138 uuringust ESS30009). Nende abil saadi tulemuseks keskmised EC<sub>50</sub> väärtused 0,912 µM (vahemik: 0,493 kuni 5,017 µM) ja 1,26 µM (vahemik: 0,72 kuni 1,91 µM) vastavalt abakaviiri korral ja EC<sub>50</sub> mediaanväärtused 0,429 µM (vahemik: 0,200 kuni 2,007 µM) ja 2,38 µM (1,37 kuni 3,68 µM) vastavalt lamivudiini korral.

Antiretroviirusravi mittesaanud patsientide HIV-1 rühma M mitte-B alatüüpide kliiniliste isolaatide fenotüübilised tundlikkusanalüüsid näitasid kolmes uuringus, et kõik viirused olid täiesti tundlikud nii abakaviiri kui ka lamivudiini suhtes. Üks 104 isolaadiga uuring sisaldas alatüüpe A ja A1 (n=26), C (n=1), D (n=66) ja tsirkuleerivaid rekombinantseid vorme (*circulating recombinant form*, CRF) AD (n=9), CD (n=1) ja keerukat subtüüpidevahelist rekombinanti cpx (n=1); teine 18 isolaadiga uuring Nigeerias sisaldas alatüüpe G (n=14) ja CRF\_AG (n=4) ja kolmas 6 isolaadiga uuring (n=4 CRF\_AG, n=1 A ja n=1 määramata tüvi) toimus 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<sub>50</sub> kordsed muutused < 2,5) ja lamivudiini (IC<sub>50</sub> kordsed muutused < 3,0) suhtes, välja arvatud kaks CRF02\_AG isolaati, millele abakaviiri suhtes esinesid kordsed muutused 2,9 ja 3,4. Rühma O isolaadid viirusevastast ravi mittesaanud patsientidelt olid lamivudiini suhtes äärmiselt tundlikud.

Tõestatud on abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooni samaväärne viirusevastane toime nii mitte-B alatüübi isolaatide ja HIV-2 isolaatide rakukultuuris kui 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). Selektioon M184V mutatsiooni suhtes tekkis esimesena ja see põhjustas IC<sub>50</sub> 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 ka 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. 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.

#### Viirusevastane ravi vastavalt genotüübilisele/fenotüübilisele resistentsusele

*In vivo resistentsus (varem ravi mittesaanud patsiendid):*

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

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

Ravi	Abakaviir + Combivir <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>TAMs<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 tüümiini analoogmutatsiooniga (TAM) uuritavate arv.

TAM-id võivad selekteeruda juhul, kui tüümiini analooge kasutatakse koos abakaviiriga. Kuue kliinilise uuringu metaanalüüsi põhjal ei selekteerunud TAM-e abakaviiri ilma zidovudiiniga sisaldavate raviskeemide puhul (0/127), kuid need selekteerusid abakaviiri ja tüümiini 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 ravi jätkamine lamivudiiniga 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 ravi jätkamisele lamivudiiniga alati eelistada ravi alustamist tundlike nukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitoritega (NRTI-d). Seetõttu tuleb ravi jätkamist lamivudiiniga M184V mutatsiooni tekkele vaatamata kaaluda vaid juhul, kui puuduvad teised aktiivsed nukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitorid.

Abakaviiri suhtes tundlikkuse kliiniliselt olulist vähenemist on demonstreeritud kliinilistes isolaatides, mis on saadud kontrollimata 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 isikust 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 aeg-ajalt ( $\leq 3\%$ ). Genotüübi prognoosilise 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 pöördtranskriptaasi mutatsioon	Nädal 4 (n = 166)		
	n	vRNA muutuse mediaan ( $\log_{10}$ k/ml)	Protsent, kellel on < 400 koopiat/ml vRNA
<b>Puudub</b>	15	-0,96	40%
<b>Ainult M184V</b>	75	-0,74	64%
<b>Ükskõik milline üks NRTI mutatsioon</b>	82	-0,72	65%
<b>Ükskõik millised kaks NRTI-ga seotud mutatsiooni</b>	22	-0,82	32%
<b>Ükskõik millised kolm NRTI-ga seotud mutatsiooni</b>	19	-0,30	5%
<b>Neli või enam NRTI-ga 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 TAM-iga. Fenotüübiline ristresistentsus teiste NRTI-de suhtes on ainult M184V või M184I mutatsiooni puhul piiratud. Säilib zidovudiini, didanosini, stavudiini ja tenofoviiri retroviirusevastane 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 kaubandusest 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-pöördtranskriptaasi inhibiitorite vahel on ebatõenäoline.

#### *Kliiniline kogemus*

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

#### Varem ravi mittesaanud patsiendid

Abakaviiri ja lamivudiini kombinatsioonravi üks kord ööpäevas manustatav raviskeem toetub 48-nädalasele multitsentrilisele topeltpimedale kontrolliga uuringule (CNA30021), kus osales 770 HIV-infektsiooniga varem ravi mittesaanud täiskasvanut. Tegemist oli peamiselt asümptomaatiliste HIV-infektsiooniga patsientidega (CDC staadium A). Nad randomiseeriti saama kas abakaviiri (ABC) annuses 600 mg üks kord ööpäevas või 300 mg kaks korda ööpäevas kombinatsioonis lamivudiini (300 mg üks kord ööpäevas) ja efavirensiga (600 mg üks kord ööpäevas). Tulemuste kokkuvõte on alarühmiti esitatud alljärgnevas tabelis.

**Efektiivsuse tulemused 48. nädalal uuringus CNA30021 uuringu alguse HIV-1 RNA ja CD4 kategooriate järgi (ITTe TLOVR antiretroviirusravi naiivsetel isikutel).**

	<b>ABC QD +3TC+EFV (n=384)</b>	<b>ABC BID +3TC+EFV (n=386)</b>
<b>ITT-E populatsioon</b>	Isikute osakaal, kellel oli HIV-1 RNA	
<b>TLOVR analüüs</b>	< 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</b>	372/384 (97%)	373/386 (97%)
<b>Kõik patsiendid</b>		

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

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

Mõnedes abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooni võrdlusuuringutes, st HEAT, ACTG5202 ja ASSERT, on saadud vastuolulisi andmeid:

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

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

<b>Viroloogiline ravivastus</b>	<b>ABC/3TC +LPV/r (N = 343)</b>		<b>TDF/FTC + LPV/r (N = 345)</b>	
	<b>Nädal 48</b>	<b>Nädal 96</b>	<b>Nädal 48</b>	<b>Nädal 96</b>
<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 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 (*Data Safety Monitoring Board, DSMB*) kaaluda kõikide kõrge viiruse hulga alagruppi kuuluvate uuritavate ravi muutmist. Madala viiruse hulga alagruppi kuuluvad jätkasid uuringu raames pimeravi.

Madala viiruse hulga alagruppi kuuluvatelt uuritavateelt saadud andmete analüüs ei näidanud tõestavat 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 retroviirusevastast ravi mittesaanud, HLA-B\*5701 negatiivsetel, HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel. Viroloogiliste 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%)
Ravivastus HIV-1 RNA algtaseme < 100 000 k/ml järgi	61/95 (64%)	62/83 (75%)
Ravivastus HIV-1 RNA algtaseme ≥ 100 000 k/ml järgi	53/97 (55%)	75/110 (68%)

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

#### Varem ravi saanud patsiendid

Kahe uuringu, CAL30001 ja ESS30008, andmed näitasid, et abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooni manustamisel üks kord ööpäevas on ravikogenud patsientidel samasugune viroloogiline efektiivsus 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 ja lamivudiini kombinatsiooni üks kord ööpäevas või abakaviiri 300 mg kaks korda ööpäevas pluss lamivudiini 300 mg üks kord ööpäevas, mõlemat kombinatsioonis tenofoviiri ja proteaasi inhibiitori või mittenukleosiid-pöördranskriptaasi

inhibiitoriga 48 nädala jooksul. Täheledata HIV-1 RNA taseme sarnast langust, mõõdetuna keskmine kõveraalline pindala miinus algväärtus, näidates, et abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooni rühm ei olnud halvem abakaviir pluss lamivudiin kaks korda ööpäevas rühmast (AAUCMB, vastavalt  $-1,65 \log_{10}$  koopiat/ml *versus*  $-1,83 \log_{10}$  koopiat/ml, 95% usaldusintervall  $-0,13, 0,38$ ). Patsientide arv, kellel HIV-1 RNA tase oli 48. nädalal  $< 50$  koopiat/ml (50% *versus* 47%) ja  $< 400$  koopiat/ml (54% *versus* 57%), oli samuti mõlemas grupis sarnane (ITT populatsioon). Ent kuna selles uuringus osalesid ainult mõõdukalt ravi saanud patsiendid ning puudus gruppidevaheline tasakaal esialgse viiruse hulga osas, tuleb neid tulemusi tõlgendada ettevaatusega.

Uuringus ESS30008 randomiseeriti 260 viroloogilise supressiooniga patsienti, kes said esmavaliku raviks 300 mg abakaviiri pluss 150 mg lamivudiini, mõlemaid kaks korda ööpäevas ja proteaasi inhibiitorit või mittenukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitorit, jätkama seda raviskeemi või üle minema abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooni pluss proteaasi inhibiitori või mittenukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitori kasutamisele 48 nädala jooksul. 48. nädala tulemused näitasid, et abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooni 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 (*genotypic sensitivity score*, GSS). Tabelis on esitatud CAL30001 uuringus ravikogenud patsientidel, kellel 48. nädalal oli HIV-RNA  $< 50$  koopiat/ml, genotüübilise tundlikkuse skoori järgi määratud optimeeritud baasravi (*optimized background therapy*, OBT). Hinnati ka peamiste IAS-USA määratletud mutatsioonide mõju abakaviiri või lamivudiini ravivastusele ja mitme mitte-pöördraskriptaasi inhibiitori resistentsusega 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 kasutavate ravimite rühmades samasugusel hulgal patsientidel GSS skoorid  $< 2$  või  $\geq 2$ , 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
$\leq 2$	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>	47/94 (50%)	30/94 (32%)	17/94 (18%)	0	41/88 (47%)

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

CNA109586 (ASSERT) ja CNA30021 uuringutes saadi ravi mittesaanud patsientide genotüübi andmed patsientide alarühma skriinimisel või uuringu alguses ja samuti 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>	60/125 (48%)	59/125 (47%)	1/125 (<1%)	0	60/120 (50%)

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

Selles uuringus randomiseeritud 669 uuritava (vanuses 12 kuud kuni ≤ 17 aastat) seas saavutati abakaviiri/lamivudiini üks kord ööpäevas manustamise rühmas samaväärsed tulemused võrreldes kaks korda ööpäevas manustamise rühmaga vastavalt eelnevalt kindlaksmääratud samaväärsuse piirväärtusele -12% esmase tulemusnäitaja (viiruse hulk < 80 koopiat/ml 48. nädalal) ja teisese tulemusnäitaja (96. nädalal) ning kõikide teiste uuritud läviväärtuste (< 200 koopiat/ml, < 400 koopiat/ml, < 1000 koopiat/ml) osas, mis kõik jäid samaväärsuse piiridesse. Heterogeensuse suhtes testivad alarühma analüüsid (üks *versus* kaks korda ööpäevas) ei näidanud soo, vanuse ega randomiseerimise aegse viiruse hulga märkimisväärset mõju. Järeldused toetasid samaväärsust sõltumata analüüsimeetodist.

104 abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooni 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<sub>max</sub>) 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. Suu kaudu manustatud abakaviiri ja lamivudiini absoluutne biosaadavus täiskasvanutel on vastavalt

ligikaudu 83% ja 80...85%. Keskmine maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg ( $t_{max}$ ) on ligikaudu 1,5 tundi ja 1 tund, vastavalt abakaviiri ja lamivudiini puhul. Pärast abakaviiri ühekordse 600 mg annuse manustamist on keskmine (CV)  $C_{max}$  4,26  $\mu\text{g/ml}$  (28%) ja keskmine (CV)  $AUC_{\infty}$  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 ilmnunud, 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 mõeldukal 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 ilmnunud TSV/plasma AUC suhe vahemikus 30...44%. Kui abakaviiri manustatakse annuses 600 mg 2 korda ööpäevas, on maksimaalse kontsentratsiooni väärtused 9 korda suuremad kui abakaviiri  $IC_{50}$  (0,08  $\mu\text{g/ml}$  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 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 vähesel metabolismi tõttu maksas (5...10%).

#### Eritumine

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

Lamivudiini eliminatsiooni poolväärtusaeg on 5...7 tundi. Lamivudiini keskmine süsteemne kliirens on ligikaudu 0,32 l/t/kg, millest valdava osa moodustab renaalne kliirens (> 70%), mis toimub läbi orgaanilise katioonse transportsüsteemi. Neerukahjustusega patsientidega läbi viidud uuringutest ilmnes, et neerufunktsiooni häire mõjutab lamivudiini eliminatsiooni. Abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooni ei soovitata kasutada patsientidel kreatiniini kliirensiga < 30 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 efektiivsus 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)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ . 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 ja 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 lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on sarnane normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Uuringutest lamivudiiniga on ilmnenud, et neerufunktsiooni häirega patsientidel suureneb plasmakontsentratsioon (AUC) kliirensi aeglustumise tõttu. Abakaviiri ja lamivudiini fikseeritud kombinatsiooniga tablette ei soovitata kasutada patsientidel kreatiini kliirensiga < 30 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  $AUC_{24}$  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  $AUC_{24}$  väärtused kui ravimi manustamisel kaks korda ööpäevas, kasutades sama ööpäevast koguannust.

### **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 abakaviir ega lamivudiin mutageense toimega, kuid sarnaselt teiste nukleosiidide 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 kõrgemaid kontsentratsioone andnud annuste puhul genotoksilist toimet leitud. Abakaviiril on suurte testitud kontsentratsioonide puhul nii *in vitro* kui *in vivo* nõrk kromosoomse kahjustav toime.

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

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

#### Korduvtoksilisus

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

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

#### Reproduktsoonitoksilisus

Reproduktsoonitoksilise loomkatsetes läbisid lamivudiin ja abakaviir platsentat.

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

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

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos  
Hüdroksüpropüültselluloos  
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)  
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüpromelloos  
Makrogool 4000  
Titaandioksiid (E171)  
Polüsorbaat 80  
Kollane raudoksiid (E172)  
Punane raudoksiid (E172)

**6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

**6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

**6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

**6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Valged PVC/PVDC//alumiinium blistrid.

Pakendi suurused 10, 30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti blistrites või 10x1, 30x1 või 90x1 õhukese polümeerikattega tabletti perforeeritud üheannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

911816

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.06.2016  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.09.2020

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

jaanuar 2022