

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abacavir/Lamivudine Accord 600 mg/300 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg abakaviiria ja 300 mg lamivudiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:  
paraoranssi (E110), jota on 1,86 mg yhdessä tabletissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3 LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Oranssi, kalvopäällysteinen mukaieltu kapselinmallinen tabletti. Tabletin mitat ovat 19,4 mm x 10,4 mm.

### 4 KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Abacavir/Lamivudine Accord on tarkoitettu ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) aiheuttaman infektion antiretroviraaliseen yhdistelmähoitoon aikuisille, nuorille ja vähintään 25 kg painaville lapsille (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Ennen kuin hoito abakaviirilla aloitetaan, on tehtävä HLA-B\*5701-alleelitestaus kaikille HIV-potilaille riippumatta etnisestä taustasta (ks. kohta 4.4). Abakaviiria ei pidä käyttää potilaille, joiden tiedetään kantavan HLA-B\*5701-alleelia.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

##### Annostus

*Aikuiset, nuoret ja vähintään 25 kg painavat lapset*

Suosittelu Abacavir/Lamivudine Accord -annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa.

*Alle 25 kg painavat lapset*

Abacavir/Lamivudine Accord -valmistetta ei pidä antaa alle 25 kg painaville lapsille, koska kiinteän yhdistelmätabletin koostumuksen vuoksi annoksen pienentäminen ei ole mahdollista.

Abacavir/Lamivudine Accord on kiinteä yhdistelmätabletti eikä sitä pidä määrätä potilaille, joille annosta voi olla tarpeen muuttaa. Erillisiä abakaviiri- tai lamivudiini-valmisteita on saatavana silloin, kun jommankumman vaikuttavan aineen lopettaminen tai annoksen pienentäminen on aiheellista. Näissä tapauksissa pyydetään tutustumaan näiden valmisteiden valmisteyhtevetöihin.

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät*

Yli 65-vuotiaista potilaista ei tällä hetkellä ole saatavilla farmakokineettisiä tietoja. Tässä ikäryhmässä suositellaan erityistä varovaisuutta johtuen ikääntymiseen liittyvistä muutoksista, kuten alentuneesta munuaisten toiminnasta ja hematologisten parametrien muutoksista.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Abacavir/Lamivudine Accord -valmistetta ei suositella käytettäväksi potilaille, joiden kreatiinipuhdistuma on <50 ml/min, koska tarvittavaa annoksen muutosta ei voida tehdä (ks. kohta 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Abakaviiri metaboloituu pääasiassa maksassa. Potilaista, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole kliinistä tietoa, ja sen vuoksi Abacavir/Lamivudine Accord -valmistetta ei suositella näille potilaille, ellei sitä katsota välttämättömäksi. Potilaita, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh pistemäärä 5–6), on seurattava tarkoin mukaan lukien abakaviiripitoisuuksien seuranta plasmasta, jos mahdollista (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Pediatriset potilaat:*

Abacavir/Lamivudine Accord -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 25 kg painavien lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

### Antotapa

Suun kautta

Abacavir/Lamivudine Accord voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjään vatsaan.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Ks. kohdat 4.4 ja 4.8.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Alla esitetään abakaviiriin ja lamivudiiniin liittyvät varoitukset ja varotoimet.

Abacavir/Lamivudine Accord -valmisteseen ei liity muita erityisiä varoituksia tai varotoimia.

Tehokkaan antiretroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

***Yliherkkyyshäiriöt*** (ks. myös kohta 4.8.)

Abakaviiriin käyttöön liittyy yliherkkyyshäiriöiden riski (ks. kohta 4.8), johon liittyy kuumetta ja/tai ihottumaa sekä muita oireita, jotka viittaavat monia elimiä/elinjärjestelmiä koskeviin vaikutuksiin. Abakaviiriin yhteydessä on todettu yliherkkyyshäiriöitä, joista jotkin ovat olleet hengenvaarallisia ja harvinaisissa tapauksissa johtaneet kuolemaan, ellei niitä ole hoidettu asianmukaisesti.

Abakaviiriin aiheuttamien yliherkkyyshäiriöiden riski on korkea potilailla, joilla on todettu HLAB\*5701-alleeli. Kuitenkin abakaviiriin aiheuttamia yliherkkyyshäiriöitä on raportoitu pienemmällä frekvenssillä myös potilailla, joilla ei ole tätä alleeliä.

Siksi seuraavia ohjeita tulee aina noudattaa:

- HLA-B\*5701-status on aina dokumentoitava ennen hoidon aloittamista.
- Abacavir/Lamivudine Accord -hoitoa ei saa koskaan aloittaa potilaille, joilla on todettu HLA-B\*5701-alleeli, eikä potilaille, joilla ei ole HLA-B\*5701-alleeliä ja joilla on ollut epäilty yliherkkyyshäiriö aiemman abakaviiriä sisältäneen hoidon aikana.
- **Abacavir/Lamivudine Accord -hoito on lopetettava välittömästi**, vaikka potilaalla ei olisi HLA-B\*5701-alleeliä, jos epäillään yliherkkyyshäiriötä. Viivästys Abacavir/Lamivudine Accord -hoidon lopettamisessa yliherkkyyden puhjettua saattaa johtaa hengenvaaralliseen reaktioon.
- Jos Abacavir/Lamivudine Accord -hoito on lopetettu epäillyn yliherkkyyshäiriön vuoksi, hoitoa Abacavir/Lamivudine Accord -valmisteella **tai millään muulla lääkevalmisteella, joka sisältää abakaviiriä, ei saa koskaan aloittaa uudelleen**.
- Jos hoito abakaviiriä sisältävillä valmisteilla aloitetaan uudelleen epäillyn abakaviiriin aiheuttaman yliherkkyyshäiriön jälkeen, oireet voivat palata nopeasti, muutamassa tunnissa. Yliherkkyyshäiriö on uusiutuessaan yleensä vaikeampi kuin ensimmäisellä kerralla, ja siihen voi liittyä hengenvaarallinen verenpaineen lasku ja kuolema.
- Epäillyn yliherkkyyshäiriön saaneita potilaita kehoitetaan hävittämään käyttämättömät Abacavir/Lamivudine Accord -tabletit, jotta vältetään abakaviiriin käytön uudelleenaloittaminen.
- **Abakaviiriyliherkkyyshäiriöiden kliininen kuvaus**

Abakaviiriin liittyviä yliherkkyyshäiriöitä on tutkittu laajasti kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Oireet ilmaantuivat yleensä ensimmäisten kuuden viikon aikana (puhkeamisen mediaaniaika 11 päivää) abakaviirihoitoa aloittamisesta, **mutta tällaisia reaktioita saattaa ilmetä milloin tahansa hoidon aikana**.

Lähes kaikissa abakaviiriin aiheuttamissa yliherkkyyshäiriöissä ilmenee kuumetta ja/tai ihottumaa. Kohdassa 4.8 (Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus) on kuvattu yksityiskohtaisesti muita abakaviiriin liittyvien yliherkkyyshäiriöiden yhteydessä todettuja oireita ja merkkejä, mukaan lukien hengitys- ja ruuansulatuskanavan oireita. On tärkeää huomata, että näiden oireiden perusteella **yliherkkyyshäiriö voidaan diagnosoida väärin hengitystiesairaudeksi (pneumonia, bronkiitti, faryngiitti) tai gastroenteriitiksi**.

Yliherkkyyksireaktioon liittyvät oireet pahenevat, jos hoitoa jatketaan, ja ne voivat olla henkeä uhkaavia. Oireet menevät yleensä ohi, kun abakaviirihoito lopetetaan. Harvoin potilaat, jotka ovat lopettaneet abakaviirihoiton muusta syystä kuin yliherkkyyksireaktion oireiden takia, ovat myös saaneet henkeä uhkaavan reaktion muutamassa tunnissa abakaviirihoiton uudelleenaloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.8 Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). Abakaviirihoiton uudelleenaloittaminen tällaisille potilaille on tehtävä paikassa, jossa on helposti saatavilla lääketieteellistä apua.

### Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuositukseen. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

### Pankreatiitti

Pankreatiittia on raportoitu, mutta syy-yhteys lamivudiini- ja abakaviirihoitoon on epävarma.

### Virologisen epäonnistumisen riski

- Kolmen NRTI:n yhdistelmä: On raportoitu, että hoito on usein epäonnistunut virologisesti ja resistenssiä on kehittynyt aikaisessa vaiheessa, kun abakaviiria ja lamivudiinia on annosteltu yhdessä tenofoviiridisoproksilifumaraatin kanssa kerran vuorokaudessa.
- Virologisen epäonnistumisen riski Abacavir/Lamivudine Accord -hoidossa voi olla suurempi kuin muilla hoitovaihtoehdoilla (ks. kohta 5.1).

### Maksasairaudet

Abacavir/Lamivudine Accord -valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on huomattava maksan toimintahäiriö. Abacavir/Lamivudine Accord -valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2 ja 5.2).

Potilailla, joilla on hoitoa aloitettaessa maksan toimintahäiriö, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, on enemmän häiriöitä maksan toiminnassa antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aikana, ja heitä tulisi seurata normaalin hoitokäytännön mukaisesti. Jos tällaisilla potilailla on merkkejä maksataudin pahenemisesta, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava.

### Potilaat, joilla on samanaikainen krooninen hepatiitti B- tai C -virusinfektio

Potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C -infektio ja jotka saavat antiretroviraalisia yhdistelmähoidoja, on lisääntynyt riski saada vaikeita ja hengenvaarallisia maksahaittavaikutuksia. Jos potilas saa samanaikaisesti antiviraalista hoitoa hepatiitti B- tai C -infektion hoitoon, ks. myös näiden tuotteiden valmisteyhteenvedot.

Jos lamivudiinia käytetään samanaikaisesti sekä HIV:n että hepatiitti B -infektion (HBV) hoitoon, lisätietoa lamivudiinin käytöstä hepatiitti B -infektion hoitoon on saatavilla sellaisten lamivudiinia sisältävien valmisteiden valmisteyhteenvedoista, joiden käyttöaihe on HBV.

Jos Abacavir/Lamivudine Accord -hoito lopetetaan potilaalta, jolla on myös HBV, suositellaan sekä maksan toimintaa että HBV:n replikaatiota kuvaavien markkereiden säännöllistä seurantaan, koska lamivudiinin lopettaminen voi aiheuttaa akuutin hepatiitin pahenemisen (ks. sellaisten lamivudiinia sisältävien valmisteiden valmisteyhteenvedoja, joiden käyttöaihe on HBV).

### Mitokondrioiden toimintahäiriöt *in utero* –altistuksen jälkeen

Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimmin käytettäessä stavudiinia, didanosiniä ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla vastasyntyneillä, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä; nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoito-ohjelmia. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat olleet usein ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (hypertonia, kouristukset, poikkeava käytös) on raportoitu harvoin. Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko nämä neurologiset häiriöt ohimeneviä vai pysyviä. Nämä havainnot on huomioitava kaikkien sellaisten nukleosidi- tai nukleotidianalogeille *in utero* altistuneiden lasten kohdalla, joilla ilmenee vaikeita kliinisiä (erityisesti neurologisia) löydöksiä, joiden syy on tuntematon. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta nykyisiin kansallisiin suosituksiin käyttää antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville naisille äidistä lapsen tapahtuvan HIV:n tarttumisen estämiseksi.

### Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aloitus voi vaikea-asteista immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis carinii* aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmunihepatiitti) on myös raportoitu immuunireaktivaatioon liittyvinä; raportoituissa puhkeamisajoissa on kuitenkin suurempaa vaihtelua, ja nämä tapahtumat voivat ilmetä monta kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen.

### Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea-asteinen immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

### Opportunisti-infektiot

Potilaille tulee korostaa, että Abacavir/Lamivudine Accord tai mikään muukaan antiretroviraalinen hoito ei paranna HIV-infektiota sekä että heille saattaa edelleen kehittyä opportunistisia infektoita ja muita HIV-infektion komplikaatioita. Sen vuoksi heidän tulisi pysyä

sellaisen lääkärin tarkassa seurannassa, jolla on kokemusta HIV:hen liittyvien infektioiden hoidossa.

### Sydäninfarkti

Seurantatutkimukset ovat osoittaneet yhteyden sydäninfarktin ja abakaviirin käytön välillä. Tutkitut olivat pääosin potilaita, jotka olivat saaneet antiretroviraalista hoitoa aikaisemmin. Kliinisistä tutkimuksista saaduissa tiedoissa oli joitakin sydäninfarktitapauksia, eikä tietojen perusteella voida sulkea pois sydäninfarktirisikin pientä kasvua. Kaiken kaikkiaan seurantaryhmistä ja satunnaistetuista tutkimuksista saatu tieto on jonkin verran ristiriitaista, joten syy-yhteyttä abakaviirihoidon ja sydäninfarktirisikin välillä ei voida vahvistaa eikä osoittaa vääräksi. Mahdolliselle riskin lisääntymiselle ei toistaiseksi tunneta biologista mekanismia. Kun Abacavir/Lamivudine Accord -valmistetta määrätään potilaalle, on tehtävä kaikki mahdollinen kaikkien vaikutettavissa olevien vaaratekijöiden (esim. tupakointi, korkea verenpaine ja hyperlipidemia) minimoimiseksi.

### Yhteisvaikutukset

Abacavir/Lamivudine Accord -valmistetta ei tule ottaa muiden lamivudiinia sisältävien tai emtrisitabiinia sisältävien valmisteiden kanssa.

Lamivudiinin yhdistämistä kladribiiniin ei suositella (ks. kohta 4.5).

### Apuaineet

Abacavir/Lamivudine Accord sisältää paraoranssiatsoväriainetta (E110), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Abacavir/Lamivudine Accord sisältää abakaviiria ja lamivudiinia, ja sen vuoksi kumpaankin erikseen liittyvät yhteisvaikutukset ovat mahdollisia myös Abacavir/Lamivudine Accord -valmistetta käytettäessä. Kliiniset lääketutkimukset ovat osoittaneet, että abakaviirin ja lamivudiinin välillä ei ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Abakaviiri metaboloituu UDP-glukuronyylitransferaasien (UGT) ja alkoholidehydrogenaasin välityksellä; samanaikainen käyttö UGT-entsyymejä indusoivien tai estävien lääkeaineiden kanssa tai sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka eliminoituvat alkoholidehydrogenaasin välityksellä, voi muuttaa abakaviirialtistusta. Lamivudiini erittyy munuaisten kautta. Lamivudiinin aktiivista erittymistä munuaisten kautta virtsaan välittävät orgaaniset kationitransportterit (OCT:t). Lamivudiinin samanaikainen käyttö OCT:tä estävien lääkeaineiden kanssa voi lisätä lamivudiinialtistusta.

Sytokromi P450:n entsyymit (kuten CYP 3A4, CYP 2C9 tai CYP 2D6) eivät metaboloi abakaviiria tai lamivudiinia merkittävästi, eivätkä abakaviiri ja lamivudiini estä tai indusoi tätä entsyymijärjestelmää. Sen vuoksi interaktioiden mahdollisuus antiretroviraalisten proteaasi-inhibiittorien, ei-nukleosidien ja muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, joita tärkeimmät P450-entsyymit metaboloivat, on vähäinen.

Abacavir/Lamivudine Accord -valmistetta ei tule ottaa muiden lamivudiinia sisältävien valmisteiden kanssa (ks. kohta 4.4).

Alla olevaa luetteloa ei pidä pitää kattavana, mutta luetellut lääkeaineet edustavat tutkittuja lääkeryhmiä.

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutuksen keskimääräinen geometrinen muutos (%) (mahdollinen mekanismi)	Yhteiskäyttöä koskeva suositus
<b>ANTIRETROVIRAALISET LÄÄKKEET</b>		
Didanosiiini/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annosten muuttaminen ei tarpeen.
Didanosiiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Tsidovudiini/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Tsidovudiini/lamivudiini Tsidovudiini 300 mg:n kerta-annos Lamivudiini 150 mg:n kerta-annos	Lamivudiini: AUC ↔ Tsidovudiini: AUC ↔	
Emtrisitabiini/lamivudiini		Samankaltaisuuden vuoksi Abacavir/Lamivudine Accord -valmistetta ei saa annostella samanaikaisesti muiden sytidiinianalogien, kuten emtrisitabiinin, kanssa.
<b>INFEKTIOLÄÄKKEET</b>		
Trimetopriimi / sulfametoksatsoli (sulfatrimetopriimi) / abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Abacavir/Lamivudine Accord -annosta ei ole tarpeen muuttaa.
Trimetopriimi / sulfametoksatsoli (sulfatrimetopriimi) / lamivudiini (160 mg / 800 mg x 1/vrk, 5 vrk:n ajan / 300 mg:n kerta-annos)	Lamivudiini: AUC ↑40 % Trimetopriimi: AUC ↔ Sulfametoksatsoli: AUC ↔ (orgaanisen kationikuljetusjärjestelmä n esto)	Kun yhteiskäyttö sulfatrimetopriimin kanssa on tarpeen, potilaiden kliinistä tilaa on seurattava. <i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumonian (PCP) ja toksoplasmoosin hoitoon käytettäviä suuria trimetopriimi/sulfametoksatsoliannoksia ei ole tutkittu ja niitä tulisi välttää.
<b>MYKOBakteerilääkkeet</b>		
Rifampisiini/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.  Abakaviiripitoisuudet	Ei riittävästi tietoa annossuositusten antamiseen.

<b>Lääkeaineet terapiaryhmittäin</b>	<b>Yhteisvaikutuksen keskimääräinen geometrinen muutos (%) (mahdollinen mekanismi)</b>	<b>Yhteiskäyttöä koskeva suositus</b>
	plasmassa voivat laskea jonkin verran UGT-induktion vuoksi.	
Rifampisiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>EPILEPSIALÄÄKKEET</b>		
Fenobarbitaali/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.  Abakaviiripitoisuudet plasmassa voivat laskea jonkin verran UGT-induktion vuoksi.	Ei riittävästi tietoa annossuositusten antamiseen.
Fenobarbitaali/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Fenytoiini/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.  Abakaviiripitoisuudet plasmassa voivat laskea jonkin verran UGT-induktion vuoksi.	Ei riittävästi tietoa annossuositusten antamiseen.  Fenytoiinipitoisuuksia seurattava.
Fenytoiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>ANTIHIISTAMIINIT (HISTAMIINI H2 -RESEPTORIN ANTAGONISTIT)</b>		
Ranitidiini/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annosten muuttaminen ei tarpeen.
Ranitidiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.  Kliinisesti merkitsevät yhteisvaikutukset epätodennäköisiä. Ranitidiini eliminoituu vain osin munuaisten orgaanisen kationinkuljetusjärjestelmän kautta.	
Simetidiini/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annosten muuttaminen ei tarpeen.
Simetidiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.  Kliinisesti merkitsevät	



Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutuksen keskimääräinen geometrinen muutos (%) (mahdollinen mekanismi)	Yhteiskäyttöä koskeva suositus
	yhteisvaikutukset epätodennäköisiä. Simetidiini eliminoituu vain osin munuaisten orgaanisen kationinkuljetusjärjestelmän kautta.	
<b>SYTOTOKSISET AINEET</b>		
Kladribiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.  <i>In vitro</i> lamivudiini estää kladribiinin solunsisäistä fosforylaatiota, mikä johtaa mahdolliseen kladribiinin tehon alenemiseen käytettäessä yhdistelmää kliinisesti. Jotkut kliiniset löydökset myös viittaavat mahdolliseen yhteisvaikutukseen lamivudiinin ja kladribiinin välillä.	Lamivudiinin samanaikaista käyttöä kladribiinin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).
<b>OPIOIDIT</b>		
Metadoni/abakaviiri (40 - 90 mg x 1/vrk 14 vrk:n ajan / 600 mg:n kerta-annos, sitten 600 mg x 2/vrk 14 vrk:n ajan)	Abakaviiri: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓35 %  Metadoni: CL/F ↑22 %	Abacavir/Lamivudine Accord -annosta ei ole tarpeen muuttaa.  Suurimmalla osalla potilaista metadoniannosta ei todennäköisesti tarvitse muuttaa; joskus metadoniannos voidaan joutua titraamaan uudestaan.
Metadoni/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>RETINOIDIT</b>		
Retinoidiyhdisteet (esim. isotretinoiini) / abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.  Yhteisvaikutukset mahdollisia koska yhteinen eliminaatioreitti (alkoholidehydrogenaasi).	Ei riittävästi tietoa annossuositusten antamiseen.

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutuksen keskimääräinen geometrinen muutos (%) (mahdollinen mekanismi)	Yhteiskäyttöä koskeva suositus
Retinoidiyhdisteet (esim. isotretinoiini) / lamivudiini Ei yhteisvaikutustutkimuksia.	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>SEKALAISET</b>		
Etanoli/abakaviiri (0,7 g/kg kerta-annos / 600 mg:n kerta-annos)	Abakaviiri: AUC ↑41 % Etanoli: AUC ↔  (alkoholidehydrogenaasin esto)	Annosten muuttaminen ei tarpeen.
Etanoli/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	

Lyhenteet: ↑ = lisääntyminen; ↓ = vähentyminen; ↔ = ei merkitsevää muutosta; AUC = plasman lääkepitoisuus-aikakuvaajan alle jäävä pinta-ala;  $C_{max}$  = suurin havaittu pitoisuus; CL/F = suun kautta otetun lääkkeen puhdistuma.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Yleisohje on, että kun päätetään antiretroviraalisten lääkkeiden käytöstä HIV-infektion hoitoon raskaana olevilla naisilla ja sen kautta äidistä lapsen tapahtuvan HIV:n tarttumisen riskin pienentämisestä, on otettava huomioon sekä eläinkokeista saadut tiedot että raskaana olevista naisista oleva kliininen kokemus.

Abakaviirilla tehdyissä eläinkokeissa toksisia vaikutuksia on nähty rotan alkioilla ja sikiöillä, mutta ei kaneilla. Lamivudiinilla tehdyissä eläinkokeissa havaittiin varhaisia alkiokuolemia kaneilla, mutta ei rotilla (ks. kohta 5.3). Abacavir/Lamivudine Accord –valmisteen vaikuttavat aineet voivat estää solun DNA:n replikaatiota, ja abakaviirin on osoitettu olevan karsinogeeninen eläinmalleissa (ks. kohta 5.3). Näiden tietojen kliinistä merkitystä ei tiedetä. On osoitettu, että abakaviiri ja lamivudiini läpäisevät ihmisen istukan.

Abakaviirilla hoidettujen raskaana olevien naisten aineistossa yli 800:ssa ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneessa altistustapauksessa ja yli 1000:ssa toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella tapahtuneessa altistustapauksessa ei löytynyt merkkejä abakaviirin aiheuttamista epämuodostumista tai vaikutuksista sikiöön/vastasyntyneeseen. Lamivudiinilla hoidettujen raskaana olevien naisten aineistossa yli 1000:ssa ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneessa altistustapauksessa ja yli 1000:ssa toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella tapahtuneessa altistustapauksessa ei löytynyt merkkejä lamivudiinin aiheuttamista epämuodostumista tai vaikutuksista sikiöön/vastasyntyneeseen.

Abacavir/Lamivudine Accord -valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole tietoja, mutta tämän aineiston perusteella epämuodostumien riski on ihmisillä epätodennäköinen.

Niiden potilaiden kohdalla, joilla on myös hepatiitti ja jotka saavat lamivudiinia sisältävää lääkettä, kuten Abacavir/Lamivudine Accord -valmistetta, ja jotka tulevat raskaiksi, on huomioitava, että hepatiitti voi uusia, jos lamivudiinihoito lopetetaan.

#### *Mitokondriovauriot*

Nukleosidi- ja nukleotidianalogien on osoitettu *in vitro* ja *in vivo* aiheuttavan eriasteisia mitokondriovaurioita. HIV-negatiivisilla vastasyntyneillä, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä (ks. kohta 4.4).

#### Imetys

Abakaviiri ja sen metaboliitit erittyvät imettävien rottien maitoon. Abakaviiri erittyy myös ihmisen rintamaitoon.

Perustuen yli 200:aan HIV:hen hoitoa saaneeseen äiti-lapsi-pariin lamivudiinin pitoisuudet HIV-hoitoa saaneiden äitien imetettyjen lasten seerumissa ovat hyvin matalat (<4 % pitoisuus äidin seerumiin verrattuna) ja laskevat asteittain mittaamattomiin tasoihin, kun imetetyt pikkulapset saavuttavat 24 viikon iän. Abakaviirin ja lamivudiinin turvallisuudesta annosteltaessa alle kolmen kuukauden ikäisille vauvoille ei ole saatavilla tietoja.

Suosittelaaan, että välttääkseen HIV:n tarttumisen lapseen HIV-infektioituneet äidit eivät imetä lapsiaan missään olosuhteissa.

#### Hedelmällisyys

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että abakaviiri ja lamivudiini eivät vaikuta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. On ajateltava potilaan kliinistä tilaa ja Abacavir/Lamivudine Accord -valmisteen haittavaikutusprofiilia, kun arvioidaan potilaan kykyä ajaa autoa tai käyttää koneita.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Abacavir/Lamivudine Accord -valmisteesta raportoidut haittavaikutukset olivat erillisinä annosteltujen abakaviirin ja lamivudiinin tunnettujen turvallisuusprofiilien mukaisia. Monien näiden haittavaikutusten osalta on epäselvää, liittyvätkö ne vaikuttavaan aineeseen, moniin muihin HIV-infektion hoidossa käytettyihin lääkkeisiin vai ovatko ne seurausta itse hoidettavasta taudista.

Monet jäljempänä olevassa taulukossa luetelluista haittavaikutuksista ovat yleisiä (pahoinvointi, oksentelu, ripuli, kuume, letargia, ihottuma) potilailla, jotka ovat yliherkkiä abakaviirille. Potilaat, joilla on näitä oireita, on sen vuoksi tutkittava huolellisesti tämän yliherkkyyden varalta (ks. kohta 4.4). Hyvin harvoin on raportoitu monimuotoista punavihoittumaa (eythema multiforme),

Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, joissa ei voitu sulkea pois abakaviiriylherkkyyden mahdollisuutta. Tällaisissa tapauksissa abakaviiria sisältävä lääkehoito on lopetettava pysyvästi.

#### Haittavaikutukset taulukkomuodossa

Abakaviiriin tai lamivudiiniin ainakin mahdollisesti liittyvät haittavaikutukset luetellaan alla elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Yleisyys määritetään seuraavasti: hyvin yleinen (> 1/10), yleinen (> 1/100, < 1/10), melko harvinainen (> 1/1 000, < 1/100), harvinainen (> 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000) sekä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Abakaviiri</b>	<b>Lamivudiini</b>
Veri ja imukudos		<i>Melko harvinaiset:</i> Neutropenia ja anemia (molemmat joskus vaikeasteisia), trombosytopenia <i>Hyvin harvinaiset:</i> Puhdas punasoluaplusia
Immuunijärjestelmä	<i>Yleiset:</i> Yliherkkyys	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<i>Yleiset:</i> Anoreksia <i>Hyvin harvinainen:</i> Maitohappoasidoosi	<i>Hyvin harvinainen:</i> Maitohappoasidoosi
Hermosto	<i>Yleiset:</i> Päänsärky	<i>Yleiset:</i> Päänsärky, unettomuus <i>Hyvin harvinaiset:</i> Perifeeristä neuropatiaa (tai parestesiaa) on raportoitu joitakin tapauksia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		<i>Yleiset:</i> Yskä, nenäoireet
Ruoansulatuselimistö	<i>Yleiset:</i> Pahoinvointi, oksentelu, ripuli <i>Harvinaiset:</i> Pankreatiittitapauksia on raportoitu, mutta syy-yhteys abakaviirihoitoon on epäselvä.	<i>Yleiset:</i> Pahoinvointi, oksentelu, mahakivut tai krampit, ripuli <i>Harvinaiset:</i> Seerumin amylaasiarvojen nousu. Pankreatiittitapauksia on raportoitu.
Maksa ja sappi		<i>Melko harvinaiset:</i> Ohimeneviä maksa-arvojen (ASAT, ALAT) nousuja <i>Harvinaiset:</i> Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos	<i>Yleiset:</i> Ihottuma (ilman systeemisiä oireita) <i>Hyvin harvinaiset:</i> Erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen	<i>Yleiset:</i> Ihottuma, alopesia <i>Harvinaiset:</i> Angioedeema

	epidermaalinen nekrolyysi	
Luusto, lihakset ja sidekudos		<i>Yleiset:</i> Artralgia, lihasvaivat <i>Harvinaiset:</i> Rabdomyolyysi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Yleiset:</i> Kuume, letargia, väsymys	<i>Yleiset:</i> Väsymys, yleinen huonovointisuus, kuume

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

#### Abakaviiriyliherkkyys

Tämän yliherkkyysreaktion merkit ja oireet on lueteltu seuraavassa. Näitä on havaittu joko kliinisissä tutkimuksissa tai seurannassa markkinoille tulon jälkeen. Oireet, joita on raportoitu **vähintään 10 %:lla** yliherkkyysreaktion saaneista potilaista, on lihavoitu.

Lähes kaikilla potilailla, joille on kehittymässä yliherkkyysreaktio, on kuumetta ja/tai ihottumaa (yleensä makulopapulaarista ihottumaa tai nokkosihottumaa) osana oireyhtymää, mutta on ilmennyt myös reaktioita, joihin ei ole liittynyt ihottumaa eikä kuumetta. Muita keskeisiä oireita ovat ruuansulatuskanavan oireet, hengitys- tai yleisoireet, kuten letargia ja yleinen huonovointisuus.

<i>Iho</i>	<b>Ihottuma</b> (yleensä makulopapulaarista ihottumaa tai nokkosihottumaa)
<i>Ruoansulatuskanava</i>	<b>Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu</b> , suun haavaumat
<i>Hengitystiet</i>	<b>Hengenahdistus, yskä</b> , kurkkukipu, aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS), hengityksen vajaatoiminta
<i>Sekalaiset</i>	<b>Kuume, letargia, yleinen huonovointisuus</b> , turvotus, lymfadenopatia, hypotensio, konjunktiviitti, anafylaksia
<i>Neurologiset/psykiatriset</i>	<b>Päänsärky</b> , parestesia
<i>Hematologiset</i>	Lymfopenia
<i>Maksa/haima</i>	<b>Kohonneet maksa-arvot</b> , hepatiitti, maksan vajaatoiminta
<i>Luusto ja lihakset</i>	<b>Lihassärky</b> , harvinaisena myolyysi, nivelsärky, kohonneet kreatiiniinääsarvot
<i>Urologia</i>	Kohonneet kreatiniiniarvot, munuaisten vajaatoiminta

Tähän yliherkkyysreaktioon liittyvät oireet pahenevat, jos hoitoa jatketaan, ja ne voivat olla hengenvaarallisia ja harvinaisissa tapauksissa ne ovat johtaneet kuolemaan.

Jos abakaviirihoito aloitetaan uudelleen abakaviirin aiheuttaman yliherkkyysreaktion jälkeen, oireet palaavat nopeasti, muutamassa tunnissa. Yliherkkyysreaktio uusiutuessaan yleensä vaikeampi kuin ensimmäisellä kerralla, ja siihen voi liittyä hengenvaarallinen verenpaineen lasku ja kuolema. Samankaltaisia reaktioita on myös ilmennyt harvoissa tapauksissa potilailla, jotka ovat aloittaneet abakaviirihoiton uudelleen ja joilla on ollut vain yksi keskeisistä

yliherkkyysoireista (ks. edellä) ennen abakaviirihoidon lopettamista, ja hyvin harvinaisissa tapauksissa niitä on havaittu myös potilailla, jotka ovat aloittaneet hoidon uudelleen ja joilla ei ole aiemmin ollut yliherkkyysoireita (ts. potilaiden on aiemmin katsottu sietävän abakaviiria).

#### *Metaboliset parametrit*

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

#### *Immuunireaktivaatio-oireyhtymä*

Jos HIV-potilaalla on vaikea-asteinen immuunivajaus antiretroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa aloitettaessa, hänelle voi kehittyä oireettomien tai piilevien opportunististen infektioiden aiheuttama tulehdusreaktio. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu immuunireaktivaatioon liittyvinä; raportoiduissa puhkeamisajoissa on kuitenkin suurempaa vaihtelua, ja nämä tapahtumat voivat ilmetä monta kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

#### *Osteonekroosi*

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen CART. Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

#### *Pediatriset potilaat*

Pediatristen potilaiden kerran vuorokaudessa annostelua tukeva turvallisuustietokanta tulee ARROW-tutkimuksesta (COL105677), jossa 669 HIV-1-infektiota sairastavaa pediatria tutkittavaa (iältään 12 kuukaudesta ≤17 vuoteen) sai abakaviiria ja lamivudiinia joko kerran tai kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 5.1). Tässä potilasryhmässä 104 HIV-1-infektiota sairastavaa vähintään 25 kg painavaa pediatria tutkittavaa sai abakaviiria ja lamivudiinia kerran vuorokaudessa yhdistelmätablettina. Tutkittavilla lapsilla ei havaittu aikuisista poikkeavia turvallisuuteen liittyviä ongelmia kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa annostelulla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi) Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri PL 55 FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Abakaviirin tai lamivudiinin akuuttiin yliannostukseen ei ole havaittu liittyvän mitään erityisiä oireita tai löydöksiä haittavaikutuksissa lueteltujen oireiden ja löydösten lisäksi.

Jos potilas ottaa yliannoksen, häntä on seurattava toksisten oireiden varalta (ks. kohta 4.8), ja oireenmukaista hoitoa on annettava tarpeen mukaan. Koska lamivudiini on dialysoitavissa, jatkuvaa hemodialyysia voitaisiin käyttää yliannostuksen hoidossa; tätä ei kuitenkaan ole tutkittu. Ei tiedetä, voidaanko abakaviirin poistumista lisätä peritoneaali- tai hemodialyysillä.

## 5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, HIV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: J05AR02.

*Vaikutusmekanismi* Abakaviiri ja lamivudiini ovat nukleosidianalogisia käänteiskopioijaentsyymien estäjiä ja potentteja, selektiivisiä HIV-1:n ja HIV-2:n (LAV2 ja EHO) replikaation inhibiittoreita. Sekä abakaviiri että lamivudiini metaboloituvat solunsisäisten kinaasien avulla asteittain vaikuttaviksi muodoikseen 5'-trifosfaateiksi (TP). Lamivudiini-TP ja karboviiri-TP (abakaviirin aktiivi trifosfaattimuoto) ovat HIV:n käänteiskopioijaentsyymien (RT) substraatteja ja kompetitiivisiä estäjiä. Niiden tärkeimmän antiviraalisen vaikutuksen saa kuitenkin aikaan monofosfaattimuodon asettuminen viruksen DNA-ketjuun, josta aiheutuu ketjun muodostumisen pysähtyminen. Abakaviiri- ja lamivudiinitrifosfaattien affiniteetti isäntäsolun DNA-polymeraaseja kohtaan on huomattavasti vähäisempi.

Antagonistisia vaikutuksia ei havaittu *in vitro* lamivudiinin ja muiden antiretroviruslääkkeiden välillä (tutkitut lääkeaineet: didanosini, nevirapiini ja tsidovudiini). Abakaviirin antiviraalinen teho soluviljelmässä ei estynyt, kun sitä käytettiin yhdessä nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien (NRTI) didanosinin, emtrisitabiinin, stavudiinin, tenofoviirin tai tsidovudiinin, ei-nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjän (NNRTI) nevirapiinin, tai proteaasin estäjän (PI) amprenaviirin, kanssa.

#### *In vitro* antiviraalinen aktiivisuus

Sekä abakaviirin että lamivudiinin on osoitettu estävän sekä HIV:n laboratorio- että kliinisiä kantoja useissa eri solutyypeissä, mukaan lukien muunnetuissa T-solulinjoissa, monosyyteistä/makrofageista peräisin olevissa linjoissa ja aktivoitujen perifeeristen lymfosyyttien (PBL) viljelmissä sekä monosyyteissä/makrofageissa. Virusreplikaatioon 50 %:lla vaikuttava pitoisuus ( $EC_{50}$ ) tai kasvun 50 %:n estoon tarvittava pitoisuus ( $IC_{50}$ ) vaihtelivat virus- ja isäntäsolutyypeittäin.

Abakaviirin keskimääräinen  $EC_{50}$  HIV-1<sub>IIIB</sub>- ja HIV-1<sub>HXB2</sub>-laboratoriokantoja vastaan oli välillä 1,4 - 5,8  $\mu\text{M}$ . Lamivudiinin mediaani- tai keskimääräiset  $EC_{50}$ -arvot HIV 1 -laboratoriokantoja vastaan olivat välillä 0,007 - 2,3  $\mu\text{M}$ . Abakaviirin keskimääräiset  $EC_{50}$ -arvot HIV-2 (LAV2 ja EHO) -laboratoriokantoja vastaan olivat välillä 1,57 - 7,5  $\mu\text{M}$  ja lamivudiinin välillä 0,16 - 0,51  $\mu\text{M}$ .

Abakaviirin  $EC_{50}$ -arvot HIV-1:n ryhmän M-alatyyppejä (A - G) vastaan olivat välillä 0,002 - 1,179  $\mu\text{M}$ , ryhmän O alatyyppejä vastaan 0,022 - 1,21  $\mu\text{M}$  ja HIV 2:n isolaatteja vastaan 0,024 - 0,49  $\mu\text{M}$ . Lamivudiinin  $EC_{50}$ -arvot HIV-1:n alatyyppejä (A - G) vastaan olivat välillä 0,001 - 0,170  $\mu\text{M}$ , ryhmän O alatyyppejä vastaan 0,030 - 0,160  $\mu\text{M}$  ja HIV-2:n isolaatteja vastaan 0,002 - 0,120  $\mu\text{M}$  perifeerisissä veren mononukleaarisoluisissa.

Hoidon alussa otettuja HIV-1-näytteitä potilailta, jotka eivät olleet saaneet antivirustiläkitystä ja joilla ei ollut *resistenssiin* liittyviä aminohapposubstituutioita, tutkittiin joko monisyklitestillä (Virco Antivirogram™) (n = 92 tutkimuksessa COL40263) tai kertasyklitestillä (Monogram Biosciences PhenoSense™) (n = 138 tutkimuksessa ESS30009). Näissä tutkimuksissa abakaviirin  $EC_{50}$ -arvojen mediaanit olivat 0,912  $\mu\text{M}$  (jakauma 0,493 - 5,017  $\mu\text{M}$ ) ja 1,26  $\mu\text{M}$  (jakauma 0,72 -

1,91  $\mu\text{M}$ ). Lamivudiinin  $\text{EC}_{50}$ -arvojen mediaanit olivat 0,429  $\mu\text{M}$  (jakauma 0,200 - 2,007  $\mu\text{M}$ ) ja 2,38  $\mu\text{M}$  (jakauma 1,37 - 3,68  $\mu\text{M}$ ).

Kolmessa tutkimuksessa potilailta, jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalihoitoa ja joilla oli HIV-1:n ryhmän M ei-B alatyyppejä, saatujen näytteiden fenotyypikohtainen herkkyysanalyysi osoitti, että kaikki virukset olivat täysin herkkiä sekä abakaviirille että lamivudiinille. Näistä tutkimuksista ensimmäisessä oli 104 näytettä, joissa oli alatyyppejä A ja A1 (n = 26), C (n = 1), D (n = 66) sekä kiertäviä rekombinanttimuotoja (circulating recombinant forms (CRF)) AD (n = 9), CD (n = 1) sekä monimuotoinen alatyypien välinen rekombinantti cpx (n = 1). Toisessa tutkimuksessa oli 18 näytettä, joissa oli alatyyppejä G (n = 14) ja CRF\_AG (n = 4) Nigeriasta. Kolmannessa tutkimuksessa oli kuusi näytettä (n = 4 CRF\_AG, n = 1 A ja n = 1 määrittelemätön) Abidjanista (Norsunluurannikolta).

37 afrikkalaiselta ja aasialaiselta potilaalta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet hoitoa, saadut HIV-1-näytteet (CRF01\_AE, n = 12; CRF02\_AG, n = 12; ja alatyypit C tai CRF\_AC, n = 13) olivat herkkiä abakaviirille ( $\text{IC}_{50} < 2,5$ -kertainen) ja lamivudiinille ( $\text{IC}_{50} < 3,0$ -kertainen), paitsi kaksi CRF02\_AG-näytettä, joiden abakaviiri- $\text{IC}_{50}$ -arvot olivat 2,9- ja 3,4-kertaiset. Tutkitut ryhmän O näytteet potilailta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antivirushoitoa, olivat erittäin herkkiä lamivudiinille.

Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän on osoitettu soluviljelmissä olevan ei-alatyypin B- ja HIV-2-kantoja vastaan antiviraalisesti yhtä tehokkaita kuin alatyypin B -kantoja vastaan.

## Resistenssi

### *In vivo -resistenssi*

Abakaviirille resistenttejä HIV-1-kantoja on valikoitunut *in vitro* velleistä HIV-1 (HXB2) -viruskannoista, ja niihin liittyy määrättyjä genotyypimuutoksia RT-kodonialueella (kodonit M184V, K65R, L74V ja Y115). M184V-mutaation valikoituminen tapahtui ensin ja sai aikaan  $\text{IC}_{50}$ -arvon kaksinkertaistumisen. Jatketut siirrostukset nousevissa lääkepitoisuuksissa saivat aikaan kaksois-RT-mutanttien 65R/184V ja 74V/184V tai kolmois-RT-mutanttien 74V/115Y/184V valikoitumisen. Kaksi mutaatiota sai aikaan 7–8-kertaisen muutoksen abakaviiriherkkydessä. Yli 8-kertaiseen herkkyysmuutokseen tarvittiin kolmen mutaation yhdistelmä. Tsidovudiinille resistentin kliinisen RTMC-isolaatin siirrostus sai myös aikaan 184V-mutaatiota.

HIV-1:n lamivudiiniresistenssissä M184I- tai vielä useammin M184V-aminohappo muuttuu lähellä viruksen RT:n aktiivista kohtaa. HIV-1 (HXB2) -viruskannan siirrostus nousevissa lamivudiinipitoisuuksissa sai aikaan voimakkaasti (>100–>500-kertaisesti) lamivudiiniresistenttejä viruksia ja mutaatiot RTM184I tai V valikoituvat nopeasti. Villin HXB2:n  $\text{IC}_{50}$  on 0,24 - 0,6  $\mu\text{M}$ , kun taas M184V:tä sisältävän HXB2:n  $\text{IC}_{50}$  on >100 - 500  $\mu\text{M}$ .

### Antiviraalinen hoito genotyyppi-/fenotyypiresistenssin mukaan

#### *In vivo -resistenssi (potilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä)*

M184V- tai M184I-variantteja syntyy HIV-1-infektioituneissa potilaissa, jotka saavat lamivudiinia sisältävää antiretroviraalista hoitoa.



Keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa useimmilta sellaisilta abakaviiria saaneilta potilailta, joilla hoito epäonnistui virologisesti, eristetyissä viruskannoissa joko ei ollut lainkaan NRTI-lääkitykseen liittyviä muutoksia alkutilanteeseen verrattuna (45 %) tai oli vain mutaatioiden M184V tai M184I valikoitumista (45 %). M184V:n tai M184I:n valikoituminen oli kaiken kaikkiaan yleistä (54 %), muiden mutaatioiden valikoituminen oli harvinaisempaa: L74V (5 %), K65R (1 %) ja Y115F (1 %) (ks. alla oleva taulukko). Tsidovudiinin lisäämisen lääkeyhdistelmään on osoitettu vähentävän L74V:n ja K65R:n valikoitumista abakaviirihoidon aikana (tsidovudiinin kanssa: 0/40, ilman tsidovudiinia: 15/192, 8 %).

<b>Hoito</b>	<b>Abakaviiri + Combivir<sup>1</sup></b>	<b>Abakaviiri + lamivudiini + NNRTI</b>	<b>Abakaviiri + lamivudiini + PI (tai PI/ritonaviiri)</b>	<b>Yhteensä</b>
<b>Potilasmäärä</b>	282	1094	909	2285
<b>Hoito epäonnistui virologisesti (lkm)</b>	43	90	158	306
<b>Hoidon aikaisten genotyyppien lkm</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 lamivudiinia ja tsidovudiinia sisältävä yhdistelmätabletti.
2. Sisältää kolme ei-virologista hoidon epäonnistumista ja neljä vahvistamatonta virologista hoidon epäonnistumista.
3. Niiden potilaiden määrä, joiden tymidiinianalogimutaatioiden (TAM) määrä on  $\geq 1$ .

Tymidiinianalogimutaatioita voi kehittyä, kun tymidiinianaalogeja käytetään yhdessä abakaviirin kanssa. Yhdessä kuuden tutkimuksen meta-analyysissä TAM:ejä ei kehittynyt hoitoyhdistelmissä, jotka sisälsivät abakaviiria mutta eivät tsidovudiinia (0/127), mutta niitä kehittyi yhdistelmissä, joissa oli abakaviiria ja tymidiinianalogi tsidovudiinia (22/86, 26 %).

*In vivo -resistenssi (potilaat, jotka ovat aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä)*

M184V- tai M184I-variantteja syntyy HIV-1-infektioituneissa potilaissa, jotka saavat lamivudiinia sisältävää antiretroviraalista hoitoa, ja niihin liittyy voimakas resistenssi lamivudiinille. *In vitro* -tieto tuntuisi viittaavan siihen, että lamivudiinia sisältävän lääkeyhdistelmän jatkamisella huolimatta M184V:n kehittymisestä voi olla edelleen antiretroviraalista vaikutusta (todennäköisesti virusten heikentyneen toimintakyvyn vuoksi). Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole vahvistettu. Onkin olemassa vain hyvin vähän kliinistä tietoa, eikä sen perusteella voida tehdä asiasta luotettavia johtopäätöksiä. Sellaisen NRTI:n aloittaminen, jolle virukset ovat herkkiä, on joka tapauksessa suositeltavampaa kuin lamivudiinihoidon jatkaminen. Sen vuoksi lamivudiinihoidon jatkamista M184V-mutaation ilmaantumisen huolimatta tulee harkita vain tapauksissa, joissa ei ole käytettävissä muita aktiiveja NRTI-lääkkeitä.

Kliinisissä isolaateissa potilailta, joilla oli hallitsemaan virusreplikaatio ja jotka ovat aikaisemmin saaneet muita nukleosidiestäjiä ja ovat niille resistenttejä, on havaittu kliinisesti

merkitsevää abakaviiriherkkyyden heikentymistä. Viiden sellaisen klinisen tutkimuksen meta-analyysi, joissa abakaviiri lisättiin tehostamaan hoitoa, 166 potilaasta 123:lla (74 %) oli M184V/I:tä, 50:llä (30 %) T215Y/F:ää, 45:llä (27 %) M41L:ää, 30:lla (18 %) oli K70R:ää ja 25:llä (15 %) D67N:ää. K65R:ää ei esiintynyt ja L74V ja Y115F olivat harvinaisia ( $\leq 3\%$ ). Genotyypin ennustavuutta koskeva logistinen regressiomalli (suhteutettuna alkutilanteen plasman HIV-1:n RNA:n [vRNA:n], CD4+ -solujen määrän, aikaisempien antiretroviraalisten lääkkeiden lukumäärän ja lääkityksen keston mukaan), osoitti, että kolmen tai useamman NRTI-resistenssiin liittyvän mutaation esiintyminen potilaalla liittyi heikentyneeseen vasteeseen viikon 4 kohdalla ( $p = 0,015$ ) tai neljään tai useampaan mutaatioon viikon 24 kohdalla (mediaani) ( $p \leq 0,012$ ). Lisäksi aminohappoyhdistelmän lisäys positioon 69 tai Q151M-mutaatio, jota havaitaan yleensä yhdessä A62V:n, V75I:n, F77L:n ja F116Y:n kanssa, saa aikaan voimakkaan abakaviiriresistenssin.

Alkutilanteen käänteiskopioijaentsyymimutaatio	Viikko 4 (n=166)		
	n	Mediaani vRNA- muutos (log <sub>10</sub> kopiota/ml)	Osuus potilaista, joilla vRNA:ta <400 kopiota/ml
Ei yhtään	15	-0,96	40 %
Vain M184V	75	-0,74	64 %
Mikä tahansa yksi NRTI- mutaatio	82	-0,72	65 %
Mitkä tahansa kaksi NRTI- mutaatiota	22	-0,82	32 %
Mitkä tahansa kolme NRTI- mutaatiota	19	-0,30	5 %
Neljä NRTI-mutaatiota tai enemmän	28	-0,07	11 %

#### *Fenotyyppinen resistenssi ja ristiresistenssi*

Fenotyyppinen resistenssi abakaviirille edellyttää M184V-mutaatiota ja vähintään yhtä muuta abakaviirin aiheuttamaa mutaatiota tai M184V:tä ja useita TAMEja. Fenotyyppinen ristiresistenssi muille NRTI:ille, joka liittyisi vain joko M184V- tai M184I-mutaatioon, on rajallista.

Tsidovudiini, didanosini, stavudiini ja tenofoviiri säilyttävät antiretroviraalisen tehonsa tällaisia HIV-1-variantteja kohtaan. M184V yhdessä K65R:n kanssa saa aikaan ristiresistenssiä abakaviirin, tenofoviirin, didanosinin ja lamivudiinin välillä. M184V yhdessä L74V:n kanssa saa aikaan ristiresistenssiä abakaviirin, didanosinin ja lamivudiinin välille. M184V yhdessä Y115F:n kanssa saa aikaan ristiresistenssiä abakaviirin ja lamivudiinin välille. Yleisesti saatavilla olevien lääkkeiden genotyyppiresistenssiä tulkitsevien algoritmien ja kaupallisten herkkyydestien avulla on määritetty abakaviirille ja lamivudiinille erillisinä lääkeaineina raja-arvot, jotka ennakoivat, ovatko virukset herkkiä, osittain herkkiä vai resistenttejä. Arviot perustuvat joko suoraan herkkyysemääritykseen tai HIV-1:n fenotyyppin resistenssin määrittämiseen viruksen genotyypin perusteella. Abakaviirin ja lamivudiinin oikeaa käyttöä voidaan ohjeistaa käyttämällä nykyisin suositeltuja resistenssialgoritmeja.

Ristiresistenssi abakaviirin tai lamivudiinin ja muiden ryhmien antiretroviraalien, esim. proteaasi-inhibiittorien tai ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien, välillä on epätodennäköistä.

#### Kliininen kokemus

Kliininen kokemus abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmästä kerran vuorokaudessa annosteltuna perustuu lähinnä neljään tutkimukseen potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiviraalihoitoa, CNA30021, EPZ104057 (HEAT-tutkimus), ACTG5202 ja CNA109586 (ASSERT-tutkimus), sekä kahteen tutkimukseen potilailla, jotka ovat saaneet aikaisempaa antiviraalihoitoa, CAL30001 ja ESS30008.

Potilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä

Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmää kerran vuorokaudessa annosteltuna tukee 48-viikkoa kestänyt kontrolloitu kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus (CNA30021), jossa oli 770 HIV-infektoitunutta aikuispotilasta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä. Potilaat olivat pääasiassa oireettomia HIV-potilaita (CDC-luokka A). Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 600 mg abakaviiria (ABC) kerran vuorokaudessa tai 300 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä kerran vuorokaudessa annostellun lamivudiini 300 mg- ja efavirensi 600 mg -annoksen kanssa. Tulokset esitetään yhteenvedonmaisesti alaryhmittäin alla olevassa taulukossa:

**Hoidon teho tutkimuksessa CNA30021 viikon 48 kohdalla alkutilanteen HIV-1-RNA:n mukaan ja CD4-luokittain (ITTe TLOVR ART-naaiivit potilaat)**

	<b>ABC QD +3TC+EFV (n=384)</b>	<b>ABC BID +3TC+EFV (n=386)</b>
<b>ITT-E-populaatio TLOVR-analyysi</b>	Niiden potilaiden osuus, joilla HIV-1 RNA <50 kopiota/ml	
<b>Kaikki potilaat</b>	253/384 (66 %)	261/386 (68 %)
<b>Lähtötilanteen RNA-luokka &lt;100 000 kopiota/ml</b>	141/217 (65 %)	145/217 (67 %)
<b>Lähtötilanteen RNA-luokka ≥100 000 kopiota/ml</b>	112/167 (67 %)	116/169 (69 %)
<b>Lähtötilanteen CD4-luokka &lt;50</b>	3/ 6 (50 %)	4/6 (67 %)
<b>Lähtötilanteen CD4-luokka 50 - 100</b>	21/40 (53 %)	23/37 (62 %)
<b>Lähtötilanteen CD4-luokka 101 - 200</b>	57/ 85 (67 %)	43/67 (64 %)
<b>Lähtötilanteen CD4-luokka 201 - 350</b>	101/143 (71 %)	114/170 (67 %)
<b>Lähtötilanteen CD4-luokka &lt;350</b>	71/109 (65 %)	76/105 (72 %)
<b>HIV RNA väheni &gt;1 log tai &lt;50cp/ml, kaikki potilaat</b>	372/384 (97 %)	373/386 (97 %)

Kliinisesti hoito onnistui yhtä hyvin molemmissa hoitoryhmissä (hoitojen välisen eron piste-estimaatti: 1,7, 95 % CI -8,4, 4,9). Näistä tuloksista voidaan päätellä 95 %:n luottamusvälellä, että

todellinen ero on enintään 8,4 % kahdesti vuorokaudessa annostelun eduksi. Tämä mahdollinen ero on riittävän pieni, jotta voidaan päätellä, että kerran vuorokaudessa annosteltu abakaviiri ei ollut huonompi (non-inferiority) kuin kahdesti vuorokaudessa annosteltu.

Sekä kerran vuorokaudessa että kahdesti vuorokaudessa annostelun ryhmissä oli samanlainen pieni ryhmä potilaita (10 % ja 8 %), joilla hoito epäonnistui virologisesti (viruskuorma >50 kopiota/ml). Pienessä genotyypianalyysinäytteessä näytti olevan hieman enemmän NRTI:iin liittyviä mutaatioita kerran vuorokaudessa annostelun ryhmässä verrattuna kahdesti vuorokaudessa annostelun ryhmään. Selviä johtopäätöksiä ei voitu tehdä, koska tästä tutkimuksesta saatu tieto oli rajallista.

Joidenkin vertailevien abakaviiri/lamivudiini-tutkimusten, ts. *HEAT*, *ACTG5202* ja *ASSERT*, tulokset ovat ristiriitaisia:

EPZ104057 (*HEAT*) oli satunnaistettu, plasebokontrolloitu, 96 viikkoa kestänyt kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus, jonka ensisijainen tarkoitus oli arvioida abakaviiri/lamivudiini-yhdistelmän (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) ja tenofoviiri/emtrisitabiini-yhdistelmän (TDF/FTC, 300 mg/200 mg) suhteellista tehoa, kun niitä molempia annettiin kerran vuorokaudessa lopinaviiri/ritonaviiri-yhdistelmän (LPV/r 800 mg/200 mg) kanssa HIV-infektioituneille potilaille, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä. Ensimmäinen tehokkuusanalyysi suoritettiin viikolla 48 ja tutkimusta jatkettiin viikolle 96. Analyysi osoitti, että abakaviiri/lamivudiiniyhdistelmä ei ollut huonompi (non-inferiority) kuin tenofoviiri/emtrisitabiini. Tulokset on koottu alla olevaan taulukkoon:

**Virologinen vaste, plasman HIV-1-RNA <50 kopiota/ml perusteella  
Intention to Treat (ITT) altistetut potilaat, M = F switch mukaan lukien**

Virologinen vaste	ABC/3TC +LPV/r (N=343)		TDF/FTC + LPV/r (N=345)	
	Viikko 48	Viikko 96	Viikko 48	Viikko 96
<b>Kokonaisvaste (lähtötilanteen HIV-1 RNA:n mukaan)</b>	231/343 (68 %)	205/343 (60 %)	232/345 (67 %)	200/345 (58 %)
<b>Vaste, kun lähtötilanteen HIV-1 RNA &lt;100 000 kopiota/ml</b>	134/188 (71 %)	118/188 (63 %)	141/205 (69 %)	119/205 (58 %)
<b>Vaste, kun lähtötilanteen HIV-1 RNA ≥100 000 kopiota/ml</b>	97/155 (63 %)	87/155 (56 %)	91/140 (65 %)	81/140 (58 %)

Molemmassa hoitoryhmissä saatiin samanlainen virologinen vaste (hoitojen välisen eron piste-estimaatti viikon 48 kohdalla: 0,39 %, 95 % luottamusväli -6,63, 7,40).

ACTG 5202 -tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, vertaileva monikeskustutkimus, jossa potilaat saivat abakaviiri/lamivudiinia tai emtrisitabiini/tenofoviiria yhdessä avoimesti joko efavirentsi- tai atatsanaviiri-/ritonaviirihoidon kanssa. Potilaat olivat HIV-1-infektioituneita potilaita, jotka eivät olleet saaneet antiviraalista lääkitystä aikaisemmin. Potilaat ryhmiteltiin hoidon alussa plasman HIV-1 RNA:n tason mukaan ryhmiin <100 000 ja ≥100 000 kopiota/ml.

ACTG 5202 -tutkimuksen välianalyysi paljasti, että abakaviiri/lamivudiinihoitoon liittyi tilastollisesti merkittävästi suurempi virologisen epäonnistumisen riski kuin emtrisitabiini/tenofoviirihoitoon (määritetty viruskuorma >1 000 kopiota/ml viikon 16 kohdalla

tai sen jälkeen ja ennen viikkoa 24 tai HIV-RNA taso >200 kopiota/ml viikon 24 kohdalla tai sen jälkeen) potilailla, joiden viruskuorma tutkimuksen alussa oli  $\geq 100\,000$  kopiota/ml (arvioitu riskisuhde: 2,33, 95 % CI: 1,46, 3,72,  $p=0,0003$ ). Tutkimuksen turvallisuutta valvonut ryhmä (Data Safety Monitoring Board, DSMB) suosittelee muuttamaan hoitoa tehossa havaittujen erojen vuoksi kaikilla niillä potilailla, joilla viruskuorma oli suuri. Potilaat, joiden viruskuorma oli alhainen, jatkoivat sokkoutettuina tutkimuksessa.

Alhaisen viruskuorman potilaiden tietojen analyysi ei osoittanut eroa peruslääkkeinä olevien nukleosidien välillä niiden potilaiden osuudessa, joilla lääkitys ei ollut menettänyt virologista tehoa viikon 96 kohdalla. Tulokset esitetään alla:

- 88,3 % ABC/3TC vs 90,3 % TDF/FTC, kun kolmantena lääkkeenä atatsanaviiri/ritonaviri-yhdistelmä, ero hoitojen välillä -2,0 % (95 % CI -7,5 %, 3,4 %),
- 87,4 % ABC/3TC vs 89,2 % TDF/FTC, kun kolmantena lääkkeenä efavirentsi, ero hoitojen välillä -1,8 % (95 % CI -7,5 %, 3,9 %).

CNA109586 (ASSERT-tutkimus) oli avoin satunnaistettu monikeskustutkimus, jossa verrattiin abakaviiri/lamivudiini (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) -yhdistelmää ja tenofoviiri/emtricitabiini (TDF/FTC, 300 mg/200 mg) -yhdistelmää, joita molempia annettiin kerran vuorokaudessa efavirentsin kanssa (EFV, 600 mg) aikuisille HIV-1-potilaille, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä ja jotka olivat HLA-B\*5701-negatiivisia. Virologiset tulokset esitetään alla olevassa taulukossa.

#### **Virologinen vaste viikon 48 kohdalla Intention to Treat (ITT) -altistetut potilaat < 50 kopiota/ml TLOVR**

	<b>ABC/3TC + EFV (N=192)</b>	<b>TDF/FTC + EFV (N=193)</b>
<b>Kokonaisvaste</b>	114/192 (59 %)	137/193 (71 %)
<b>Vaste, kun lähtötilanteen HIV-1 RNA &lt;100 000 kopiota/ml</b>	61/95 (64 %)	62/83 (75 %)
<b>Vaste, kun lähtötilanteen HIV-1 RNA <math>\geq 100\,000</math> kopiota/ml</b>	53/97 (55 %)	75/110 (68 %)

Viikon 48 kohdalla virologinen vaste ABC/3TC-ryhmässä oli huonompi kuin TDF/FTC-ryhmässä (hoitojen välisen eron piste-estimaatti: 11,6 %, 95 % CI: 2,2, 21,1).

#### Potilaat, jotka ovat aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä

Kahden tutkimuksen, CAL30001 ja ESS30008, tulokset osoittivat, että abakaviiri/lamivudiini kerran vuorokaudessa on virologisesti yhtä tehokas kuin abakaviiri 300 mg kahdesti vuorokaudessa + lamivudiini 300 mg kerran vuorokaudessa tai 150 mg kahdesti vuorokaudessa potilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä.

Tutkimuksessa CAL30001 182 aikaisemmin antiretroviraalista lääkitystä saanutta potilasta, joilla hoito oli epäonnistunut virologisesti, satunnaistettiin saamaan joko abakaviiri/lamivudiinia kerran vuorokaudessa tai 300 mg abakaviiriä kahdesti vuorokaudessa ja 300 mg lamivudiinia

kerran vuorokaudessa molemmat yhdessä tenofoviirin ja proteaasi-inhibiittorin tai ei-nukleosidisen käänteiskopioijaentsyymimestäjän kanssa 48 viikon ajan. HIV-1-RNA:n määrät pienenivät yhtä paljon mitattuna keskimääräisellä AUC:llä, josta on vähennetty alkutilanteen arvo, mikä osoittaa, että abakaviiri/lamivudiini-ryhmä ei ollut huonompi kuin ryhmä, joka sai abakaviiria ja lamivudiinia kahdesti vuorokaudessa (AAUCMB,  $-1,65 \log_{10}$  kopiota/ml ja  $-1,83 \log_{10}$  kopiota/ml, 95 % luottamusväli  $-0,13, 0,38$ ). Niiden potilaiden osuus, joilla oli viikon 48 kohdalla HIV-1-RNA:ta  $<50$  kopiota/ml (50 % ja 47 %) ja  $<400$  kopiota/ml (54 % ja 57 %) oli samanlainen molemmissa ryhmissä (ITT-populaatio). Koska tässä tutkimuksessa olevat potilaat olivat saaneet vain jonkin verran aikaisempaa antiretroviruslääkitystä ja eri hoitoryhmien välillä oli eroja potilaiden alkutilanteen viruskuormassa, tutkimustuloksia on tulkittava varoen.

Tutkimuksessa ESS30008 260 potilasta, jotka saavuttivat virologisen suppression ensilinjan hoitomallilla, jossa oli 300 mg abakaviiria ja 150 mg lamivudiinia kahdesti vuorokaudessa ja proteaasi-inhibiittori tai ei-nukleosidinen käänteiskopioijaentsyymimestäjä, satunnaistettiin joko jatkamaan tätä hoitomallia tai vaihtamaan abakaviiriin/lamivudiiniin yhdistettynä proteaasi-inhibiittoriin tai ei-nukleosidiseen käänteiskopioijaentsyymimestäjään 48 viikon ajaksi. Tulokset viikon 48 kohdalla osoittavat, että abakaviiri/lamivudiini-ryhmässä oli samanlainen (ei huonompi) virologinen tulos kuin ryhmässä, joka sai abakaviiria ja lamivudiinia, perustuen niiden potilaiden suhteelliseen osuuteen, joilla HIV-1-RNA:n määrä oli  $<50$  kopiota/ml (90 % ja 85 % vastaavasti, 95 % :n luottamusväli  $-2,7, 13,5$ ).

Myyntiluvan haltija ei ole selvittänyt abakaviiri/lamivudiini-yhdistelmälle genotyyppiherkkyyssasteikkoa (genotypic sensitivity score, GSS). Niiden potilaiden osuus aikaisemmin antiretroviraalista hoitoa saaneista potilaista CAL30001-tutkimuksessa, joiden HIV RNA oli  $<50$  kopiota/ml viikon 48 kohdalla genotyyppiherkkyyssasteikolla optimoidun muun lääkehoidon kanssa (optimised background therapy, OBT), on taulukoitu. Tärkeimpien IAS-USA:n määrittämien mutaatioiden vaikutusta abakaviiriin tai lamivudiiniin sekä multi-NRTI-resistenssiin liittyvien mutaatioiden (lähtötilanteen mutaatioiden määrä) vaikutusta vasteeseen arvioitiin. GSS saatiin monogrammiraporteista, joissa herkkiä viruksia kuvattiin arvoilla 1 - 4, perustuen hoitoon kuuluvien lääkkeiden määrään, ja herkkyydeltään alentuneita viruksia kuvattiin arvolla 0. Genotyyppiherkkyyssasteikkoja ei saatu kaikista potilaista lähtötilanteessa. Tutkimuksen CAL30001 kerran vuorokaudessa ja kahdesti vuorokaudessa abakaviiria saavissa ryhmissä  $<2$ :n tai  $\geq 2$ :n GSS-arvoja saivat samanlaiset osuudet potilaista. Vastaavasti yhtä suurilla osuuksilla virusten määrä laski  $<50$  kopioon/ml viikkoon 48 mennessä.

**Tutkimuksessa CAL30001 olevien potilaiden osuus, joilla oli  $<50$  kopiota/ml viikon 48 kohdalla ja joiden muu HIV-lääkitys on optimoitu genotyyppiherkkyyssasteikon mukaan. Lisäksi potilaat on jaoteltu lähtötilanteen mutaatioiden lukumäärän mukaan.**

	ABC/3TC FDC QD (n=94)				ABC BID +3TC QD (n=88)
	Mutaatioiden määrä lähtötilanteessa <sup>1</sup>				
GSS/OBT	Kaikki	0-1	2 - 5	6+	Kaikki
$\leq 2$	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 %)
<b>Tuntematon</b>	8/14 (57 %)	6/14 (43 %)	2/14 (14 %)	0	2/6 (33 %)
<b>Kaikki</b>	47/94 (50 %)	30/94 (32 %)	17/94 (18 %)	0	41/88 (47 %)

					%)
--	--	--	--	--	----

<sup>1</sup> Tärkeimmät IAS-USA:n määrittämät abakaviiri- tai lamivudiiniresistenssiin ja multi NRTI-resistenssiin liittyvät mutaatiot

Aiemmin antiretroviraalista hoitoa saamattomilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa CNA109586 (ASSERT) ja CNA30021 saatiin genotyyppitietoa vain osasta potilaista tutkimukseen osallistumiskelpoisuutta arvioitaessa tai tutkimuksen lähtötilanteessa tai kun hoidon katsottiin epäonnistuneen virologisesti. Potilaat, joista saatiin tiedot tutkimuksessa CNA30021, on taulukoitu alla, mutta tietoja on tulkittava varoen. Virusherkkyysluokat määritettiin kunkin potilaan virusgenotyyppille käyttäen ANRS 2009 HIV-1:n genotyyppilääkeresistenssialgoritmia. Jokainen lääke, jolle virus oli herkkä, sai 1 pisteen asteikolla, ja ne lääkkeet, joille ANRS-algoritmi osoitti resistenssiä, saivat arvon 0.

**Tutkimuksessa CNA30021 olevien potilaiden osuus, joilla oli <50 kopiota/ml viikon 48 kohdalla ja joiden muu HIV-lääkitys on optimoitu genotyyppiherkkyysasteikon mukaan. Lisäksi potilaat on jaoteltu lähtötilanteen mutaatioiden lukumäärän mukaan.**

	ABC QD + 3TC QD + EFV QD (N=384) Mutaatioiden määrä lähtötilanteessa <sup>1</sup>				ABC BID+ 3TC QD + EFV QD (N=386)
GSS/OBT	Kaikki	0 - 1	2 - 5	6+	Kaikki
≤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>Kaikki</b>	60/125 (48 %)	59/125 (47 %)	1/125 (<1 %)	0	60/120 (50 %)

<sup>1</sup> Tärkeimmät IAS-USA:n (joulukuu 2009) määrittämät abakaviiri- tai lamivudiiniresistenssiin liittyvät mutaatiot

### *Pediatriset potilaat*

Hoito-ohjelmien vertailu kerran tai kahdesti vuorokaudessa annostellun abakaviirin ja lamivudiinin välillä tehtiin pediatria HIV-potilaita tutkineen satunnaistetun, kontrolloidun monikeskustutkimuksen yhteydessä. 1 206 kolmen kuukauden - 17 vuoden ikäistä pediatria potilasta osallistui ARROW-tutkimukseen (COL105677). Heitä lääkittiin Maailman terveysjärjestön (WHO:n) hoito-ohjeen painoryhmittäisten annossuositusten mukaisesti (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Saatuaan abakaviiria ja lamivudiinia kahdesti vuorokaudessa 36 viikon ajan, 669 soveltuvaa tutkittavaa satunnaistettiin joko jatkamaan kahdesti vuorokaudessa hoito-ohjelmaa tai siirtymään abakaviirin ja lamivudiinin annosteluun kerran vuorokaudessa vähintään 96 viikon ajaksi. Tässä ryhmässä 104 vähintään 25 kg painavaa potilasta sai 600 mg abakaviiria ja 300 mg lamivudiinia kerran vuorokaudessa yhdistelmätablettina. Altistuksen mediaani oli 596 vuorokautta.

Tutkimukseen satunnaistettujen 669 tutkittavan (iältään 12 kuukaudesta ≤17 vuoteen) joukossa abakaviiri+lamivudiinia kerran vuorokaudessa saanut ryhmä oli vertailukelpoinen (non-inferior) kahdesti vuorokaudessa lääkkeitä saaneen ryhmän kanssa ensisijaisen päätetapahtuman <80 kopiota/ml viikon 48 kohdalla ja viikon 96 kohdalla (toissijainen päätetapahtuma) etukäteen määritellyn -12 %:n vertailukelpoisuusmarginaalin puitteissa. Myös kaikki muut tutkitut kynnsarvot (<200 kopiota/ml, <400 kopiota/ml, <1 000 kopiota/ml) olivat vertailukelpoisuusmarginaalin rajoissa. Alaryhmien heterogeenisyysanalyysit kerran vuorokaudessa vs. kahdesti vuorokaudessa annosteltujen ryhmien välillä eivät osoittaneet

sukupuolen, iän tai viruskuorman merkittävään vaikutukseen satunnaistuksessa. Analyysimenetelmästä riippumatta lopputulokset tukivat vertailukelpoisuutta.

Niiden 104 potilaan joukossa, jotka saivat abakaviiria/lamivudiinia, mukaan lukien 25 - 40 kg painavat, virussuppressio oli samankaltainen.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Abakaviiri/lamivudiini-yhdistelmätabletin on osoitettu olevan bioekvivalentti erikseen annosteltujen lamivudiinin ja abakaviirin kanssa. Tämä osoitettiin vaihtovuoroisessa kerta-annosbioekvivalenssitutkimuksessa, jossa oli kolme eri annostusta: yhdistelmätabletti paastonneena, 2 x 300 mg:n abakaviiritablettia + 2 x 150 mg:n lamivudiinitablettia paastonneena ja yhdistelmätabletti rasvaisen aterian jälkeen terveillä vapaaehtoisilla (n=30). Paastonneilla ei ollut merkittäviä eroja imeytymisessä mitattuna AUC:lla ja kunkin aineen korkeimmalla huippupitoisuudella ( $C_{max}$ ). Kun verrattiin ruokaa syöneitä ja paastonneita, havaittiin, että ruualla ei ollut merkittävää vaikutusta yhdistelmävalmisteen. Nämä tulokset osoittavat, että yhdistelmävalmiste voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Alla kuvataan lamivudiinin ja abakaviirin farmakokineettisiä ominaisuuksia.

### Imeytyminen

Suun kautta otettu abakaviiri ja lamivudiini imeytyvät nopeasti ja hyvin maha-suolikanavasta. Suun kautta annostellun abakaviirin absoluuttinen hyötyosuus on aikuisilla noin 83 % ja lamivudiinin noin 80 - 85 %. Abakaviirin korkeimmat pitoisuudet seerumissa ( $t_{max}$ ) saavutetaan keskimäärin noin 1,5 tunnissa ja lamivudiinin keskimäärin 1,0 tunnissa. 600 mg:n abakaviirikerta-annoksen jälkeen keskimääräinen (CV)  $C_{max}$  on 4,26  $\mu\text{g/ml}$  (28 %) ja keskimääräinen (CV)  $AUC_{\infty}$  on 11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (21 %). Toistuvasti seitsemän vuorokauden ajan suun kautta kerran vuorokaudessa annostellun lamivudiini 300 mg -annoksen jälkeen keskimääräinen (CV) vakaan tilan  $C_{max}$  on 2,04  $\mu\text{g/ml}$  (26 %) ja keskimääräinen (CV)  $AUC_{24}$  on 8,87  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (21 %).

### Jakautuminen

Tutkimuksissa, joissa abakaviiria ja lamivudiinia annettiin laskimonsisäisesti, niiden keskimääräiset jakautumistilavuudet olivat 0,8 ja 1,3 l/kg. *In vitro* tutkimukset osoittavat, että terapeuttisilla annoksilla abakaviiri sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin vain vähän tai kohtalaisesti (n. 49 %). Lamivudiinin farmakokineetiikka on lineaarista terapeuttisilla annoksilla ja sen sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (alle 36 %) *in vitro*. Tämä osoittaa, että plasman proteiineihin sitoutumiseen liittyvät yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ovat epätodennäköisiä.

Abakaviiri ja lamivudiini läpäisevät veri-aivoesteeseen ja kulkeutuvat aivo-selkäydinnesteeseen (CSF). Tutkimusten mukaan abakaviirin CSF/AUC plasmassa -suhde on 30 - 44 %. Mitatut huippupitoisuudet ovat 9-kertaisia verrattuna abakaviirin  $IC_{50}$ :een, joka oli 0,08  $\mu\text{g/ml}$  tai 0,26  $\mu\text{M}$ , kun abakaviiria annetaan 600 mg kahdesti vuorokaudessa. Lamivudiinin keskimääräinen CSF:n/seerumin pitoisuussuhde 2 - 4 tuntia oraalisen annostuksen jälkeen oli noin 12 %. Lamivudiinin pääsystä keskushermostoon tai sen kliinisestä merkityksestä ei ole täsmällistä tietoa.

### Biotransformaatio



Abakaviiri metaboloituu ensi sijassa maksassa. Noin 2 % otetusta annoksesta erittyy munuaisten kautta muuttumattomana yhdisteenä. Tärkeimmät metaboliareitit ihmisessä ovat alkoholidehydrogenaasi ja glukuronoituminen 5'-karboksyylihapoksi ja 5'-glukuronidiksi, joita on noin 66 % otetusta annoksesta. Metaboliitit erittyvät virtsaan.

Metaboloitumisen merkitys lamivudiinin eliminaatioissa on pieni. Lamivudiini erittyy pääosin munuaisten kautta muuttumattomana. Metaboliset yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä vähäisen maksametabolian (5 - 10 %) vuoksi.

### Eliminaatio

Abakaviirin keskimääräinen puoliintumisaika on noin 1,5 tuntia. Toistuva annostelu 300 mg kahdesti vuorokaudessa ei aiheuta merkittävää abakaviirin kumuloitumista. Abakaviiri eliminoituu metaboloitumalla ensin maksassa, jonka jälkeen metaboliitit erittyvät pääosin virtsaan. Noin 83 % otetusta abakaviiriannoksesta on virtsassa joko metaboliitteina tai muuttumattomana abakaviirina, loppu eliminoituu ulosteeseen.

Lamivudiinin eliminaation puoliintumisaika on 5 - 7 tuntia. Lamivudiinin keskimääräinen systeeminen puhdistuma on noin 0,32 l/h/kg etupäässä munuaispuhdistumana (>70 %) orgaanisten kationien kuljetusjärjestelmien kautta. Tutkimukset munuaistoiminnan häiriöistä kärsivillä potilailla osoittavat, että häiriöillä on vaikutusta lamivudiinin eliminaatioon. Abacavir/Lamivudine Accord -valmistetta ei suositella käytettäväksi potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on <50 ml/min, koska tarvittavaa annoksen muutosta ei voida tehdä (ks. kohta 4.2).

### Solunsisäinen farmakokinetiikka

Tutkimuksessa, johon osallistui 20 HIV-infektoitunutta potilasta, jotka saivat 300 mg abakaviiria kahdesti vuorokaudessa, joista vain yksi 300 mg:n annos otettiin ennen 24 tunnin näytteenottoaikaa, karboviiri-TP:n solunsisäinen vakaan tilan terminaalisen puoliintumisajan geometrinen keskiarvo oli 20,6 tuntia, kun abakaviirin puoliintumisajan plasmassa geometrinen keskiarvo oli tässä tutkimuksessa 2,6 tuntia. 27 HIV-infektoitunutta potilasta käsittävissä crossover-tutkimuksessa solunsisäiset karboviiri-TP-altistukset olivat korkeampia annosteltaessa abakaviiria 600 mg kerran vuorokaudessa ( $AUC_{24,ss} + 32\%$ ,  $C_{max24,ss} + 99\%$  ja  $C_{trough} + 18\%$ ) kuin annostuksella 300 mg kahdesti vuorokaudessa. Potilailla, jotka saivat 300 mg lamivudiinia kerran vuorokaudessa, lamivudiini-TP:n solunsisäinen terminaalinen puoliintumisaika pidentyi 16 - 19 tuntiin, kun lamivudiinin puoliintumisaika plasmassa oli 5 - 7 tuntia. 60 tervettä vapaaehtoista käsittävissä crossover-tutkimuksessa lamivudiini-TP:n solunsisäiset farmakokineettiset parametrit olivat samanlaiset ( $AUC_{24,ss}$  ja  $C_{max24,ss}$ ) tai alemmat ( $C_{trough} - 24\%$ ) annostuksella 300 mg lamivudiinia kerran vuorokaudessa kuin annostuksella 150 mg kahdesti vuorokaudessa. Kaiken kaikkiaan nämä tiedot puoltavat annostusta 300 mg lamivudiinia ja 600 mg abakaviiria kerran vuorokaudessa HIV-infektoituneiden potilaiden hoitoon. Lisäksi tämän yhdistelmän teho ja turvallisuus kerran vuorokaudessa annosteltuna on osoitettu keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa (CNA30021 – ks. Kliininen kokemus).

### Erityispotilasryhmät

#### *Maksan vajaatoiminta*

Farmakokineettiset tiedot on saatu erikseen abakaviirista ja lamivudiinista.

Abakaviiri metaboloituu pääosin maksassa. Abakaviirin farmakokinetiikkaa on tutkittu potilailla, joiden maksan toiminta on lievästi heikentynyt (Child-Pughin pistemäärä 5 - 6), ja jotka ovat saaneet 600 mg:n kerta-annoksen; keskimääräinen AUC-arvo oli 24,1 (vaihteluväli 10,4–54,8) µg.h/ml. Tutkimustulosten mukaan abakaviirin AUC oli keskimäärin 1,89-kertainen [1,32; 2,70] ja eliminaation puoliintumisaika oli 1,58-kertainen [1,22; 2,04]. Koska abakaviirialtistus potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, vaihtelee huomattavasti, ei voida antaa ehdottomia suosituksia siitä, miten annosta olisi pienennettävä näille potilaille.

Potilaista, joiden maksan toiminta on kohtalaisesti tai vaikea-asteisesti heikentynyt, saatu tieto osoittaa, että maksan toiminnan heikkenemisellä ei ole merkittävää vaikutusta lamivudiinin farmakokinetiikkaan.

Abakaviirista saadun tiedon perusteella abakaviiri/lamivudiinia ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Farmakokineettiset tiedot on saatu erikseen lamivudiinista ja abakaviirista. Abakaviiri metaboloituu pääosin maksassa. Noin 2 % abakaviirista erittyy muuttumattomana virtsaan. Abakaviirin farmakokinetiikka potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaistauti, on samanlainen kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Lamivudiinilla tehdyt tutkimukset osoittavat, että heikentyneestä puhdistumasta johtuen pitoisuudet plasmassa (AUC) ovat suurempia potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö. Abacavir/Lamivudine Accord -valmistetta ei suositella käytettäväksi potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on <50 ml/min, koska tarvittavaa annoksen muutosta ei voida tehdä.

#### *Iäkkäät potilaat*

Yli 65-vuotiaista potilaista ei ole farmakokineettistä tietoa.

#### *Pediatriiset potilaat*

Abakaviiri imeytyy nopeasti ja hyvin oraalista annosmuodoista, kun sitä annetaan lapsille. Pediatriiset farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet, että saman kokonaisvuorokausiannoksen annostelu kerran tai kahdesti vuorokaudessa tuottaa samankaltaisen AUC<sub>24:n</sub> oraaliliuos- ja tablettiannosmuodoilla.

Lamivudiinin kokonaisyötyosuus (noin 58 - 66 %) oli matalampi ja vaihtelevampi alle 12-vuotiailla pediatriisilla potilailla. Tableteilla tehdyt pediatriiset farmakokineettiset tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että saman kokonaisvuorokausiannoksen annostelu kerran tai kahdesti vuorokaudessa tuottaa samankaltaisen AUC<sub>24:n</sub>.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän vaikutuksista eläimiin ei ole tutkimustietoa lukuun ottamatta tietoja negatiivisesta *in vivo* rotan mikronukleustestistä.

#### Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Abakaviiri ja lamivudiini eivät olleet mutageenisia bakteeritesteissä, mutta kuten muutkin nukleosidianalogit, ne estävät solujen DNA-replikaatiota *in vitro* nisäkästutkimuksissa, kuten

hiiren lymfoomakokeessa. Tulokset lamivudiinin ja abakaviirin yhdistelmän *in vivo* mikronukleustestistä rotilla olivat negatiiviset.

Lamivudiini ei ole ollut genotoksinen *in vivo* tutkimuksissa, joissa pitoisuudet plasmassa olivat 40–50-kertaisia hoidollisiin pitoisuuksiin verrattuna. Abakaviirilla on jossain määrin potentiaalia aiheuttaa kromosomivaurioita sekä *in vitro* että *in vivo* korkeilla tutkimuspitoisuuksilla.

Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän karsinogeenista potentiaalia ei ole tutkittu. Rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaisissa tutkimuksissa lamivudiinilla ei ollut karsinogeenisia vaikutuksia. Hiirillä ja rotilla tehdyt, suun kautta annosteltua abakaviiria koskevat karsinogeenisuustutkimukset osoittivat malignien ja ei-malignien kasvainten ilmaantuvuuden lisääntymistä. Maligneja kasvaimia oli molempien eläinlajien urosten esinahkarauhasessa ja naaraiden häpykielirauhasessa sekä urosrottien kilpirauhasessa ja naarasrottien maksassa, virtsarakossa, imusolmukkeissa ja ihonalaisessa kerroksessa.

Suurin osa näistä kasvaimista oli korkeinta abakaviiriannosta saaneilla hiirillä (330 mg/kg/vrk) ja rotilla (600 mg/kg/vrk). Poikkeuksena oli esinahkarauhasen kasvain, jossa annos hiirille oli 110 mg/kg/vrk. Systemiset altistukset, joilla hiirissä ja rotissa ei esiintynyt kasvaimia, olivat 3- ja 7-kertaiset verrattuna ihmisten systeemiseen altistukseen hoidon aikana. Vaikka näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä, nämä tiedot viittaavat siihen, että karsinogeenisuusriski ihmisille on pienempi kuin mahdollinen kliininen hyöty.

#### Toistuvien annosten toksikologia

Toksikologisissa tutkimuksissa abakaviirin havaittiin lisäävän rottien ja apinoiden maksan painoa. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä. Kliinisistä tutkimuksista saatu tieto ei osoita, että abakaviiri olisi maksatoksinen. Ihmisellä ei myöskään ole havaittu abakaviirin indusoivan omaa metaboliaansa eikä muiden maksan kautta metaboloituvien lääkkeiden metabolian induktiota.

Hiiren ja rotan sydämissä havaittiin lievää lihasrappeumaa kahden vuoden abakaviiriannostuksen jälkeen. Systemiset altistukset olivat 7–24-kertaisia verrattuna ihmisten odotettuihin altistuksiin. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty.

#### Lisääntymistoksikologia

Eläimillä tehdyt lisääntymistoksikologiset tutkimukset osoittavat, että lamivudiini ja abakaviiri läpäisevät istukan.

Lamivudiini ei ollut teratogeeninen eläinkokeissa, mutta oli viitteitä siitä, että se lisäisi varhaisia alkiokuolemia kaneilla suhteellisen vähäisillä systeemisillä altistuksilla, jotka ovat verrattavissa ihmisen altistuksiin. Vastaavaa vaikutusta ei havaittu rotilla edes suurilla systeemisillä altistuksilla.

Abakaviiri aiheutti kehittyville alkioille ja sikiöille toksisia vaikutuksia rotilla mutta ei kaneilla. Havaittuja vaikutuksia olivat sikiön alentunut paino, sikiön turvotus, luustomuutosten ja epämuodostumien lisääntyminen sekä varhaisten sikiökuolemien ja kuolleena syntyneiden määrien lisääntyminen. Tästä alkio-/sikiötoksisuudesta johtuen abakaviirin teratogeenisista ominaisuuksista ei voida tehdä johtopäätöksiä.

Rotilla tehty hedelmällisyystutkimus osoitti, että abakaviirilla ja lamivudiinilla ei ole vaikutusta koiraan tai naaraan hedelmällisyyteen.

## 6 FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin ydin

Selluloosa, mikrokiteinen PH 102 (E460)

Selluloosa, mikrokiteinen PH 200 (E460)

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Povidoni K 90 (E 1201)

Magnesiumstearaatti (E470b)

#### Tabletin päällys

Hypromelloosi 5 (E464)

Makrogoli 400 (E1521)

Titaanidioksidi (E171)

Paraoranssi E110 (Sunset Yellow FCF Aluminium Lake)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

30 kuukautta

#### Lääkepurkit:

Avaamisen jälkeen:

Valmisteen kemiallisen, fysikaalisen ja mikrobiologisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 30 päivää alle 25°C:n lämpötilassa.

### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

#### Lääkepurkit:

Katso tiedot avatun lääkevalmisteen säilytyksestä kohdasta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Valkoinen, läpinäkymätön alumiini-PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus, joka sisältää 30 tablettia. Valkoinen, muovinen HDPE-purkki, jossa on valkoinen muovikorkki (PP) ja joka sisältää 30 tablettia.

Kerrannaispakkaus, jossa on 90 (3 x 30 tabletin pakkausta) tablettia läpinäkymättömissä valkoisissa alumiini-PVC/PE/PVDC-läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7 MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8 MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

33392

**9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8.7.2016

**10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.1.2019