

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abacavir/Lamivudine Sandoz 600 mg/300 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg abakaviiria (hydrokloridina) ja 300 mg lamivudiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: paraoranssi (E110), jota on 1,4 mg yhdessä tabletissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Oransseja, kapselin muotoisia, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja kooltaan 20,6 mm x 9,1 mm. Tableteissa on toisella puolella merkintä ”300” ja toisella puolella merkintä ”600”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Abacavir/Lamivudine Sandoz 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:

Suositeltu Abacavir/Lamivudine Sandoz -annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa.

Alle 25 kg painavat lapset:

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

Abacavir/Lamivudine Sandoz 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 valmisteyhteenvetoihin.

Eritysryhmät

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 Sandozia ei suositella käytettäväksi potilaille, joiden glomerulussuodosnopeus on < 50 ml/min, koska tarvittavaa annoksen muutosta ei voida tehdä (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta:

Potilaista, joilla on kohtalainen maksan toiminnanvajausta ei ole kokemusta ja sen vuoksi abakaviiri/lamivudiiniyhdistelmää ei suositella näille potilaille, ellei sitä katsota välttämättömäksi. Potilaita, joilla on lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö, on seurattava tarkoin ja jos mahdollista, suositellaan plasman abakaviiripitoisuuksien seurantaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Abacavir/Lamivudine Sandoz on kontraindisoitu potilaille, joilla on vakava maksan toimintahäiriö (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat:

Abakaviiri/lamivudiiniyhdistelmän turvallisuutta ja tehoa alle 25 kg painavien lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Nykyisen 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 Sandoz voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjään vatsaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Ks. kohdat 4.4 ja 4.8.

Potilaat, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Alla esitetään abakaviiriin ja lamivudiiniin liittyvät varoitukset ja varotoimet.

Abakaviiri/lamivudiiniyhdistelmään 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.

Yliherkkyysreaktiot (ks. myös kohta 4.8.)

Abakaviiriin käyttöön liittyy yliherkkyysreaktioiden 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 yliherkkyysreaktioita, joista jotkin ovat olleet hengenvaarallisia ja harvinaisissa tapauksissa johtaneet kuolemaan, ellei niitä ole hoidettu asianmukaisesti.

Abakaviiriin aiheuttamien yliherkkyysreaktioiden riski on korkea potilailla, joilla on todettu HLA-B*5701-alleeli. Kuitenkin abakaviiriin aiheuttamia yliherkkyysreaktioita on raportoitu pienemmällä frekvenssillä myös potilailla, joilla ei ole tätä alleelia.

Siksi seuraavia ohjeita tulee aina noudattaa:

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

Abakaviiriin liittyviä yliherkkyysoireita on tutkittu laajasti kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Oireet ilmaantuivat yleensä ensimmäisten kuuden viikon aikana (pukemisen mediaaniaika 11 päivää) abakaviirihoidon aloittamisesta, **mutta tällaisia reaktioita saattaa ilmetä milloin tahansa hoidon aikana.**

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

Yliherkkyysoireiden liittyvät oireet pahenevat, jos hoitoa jatketaan, ja ne voivat olla henkeä uhkaavia. Oireet menevät yleensä ohi, kun abakaviirihoidon lopetetaan.

Harvoin potilaat, jotka ovat lopettaneet abakaviirihoidon muusta syystä kuin yliherkkyysoireiden vuoksi, ovat myös saaneet henkeä uhkaavan reaktion muutamassa tunnissa abakaviirihoidon uudelleenaloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.8 Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). Abakaviirihoidon uudelleenaloittaminen tällaisille potilaille on tehtävä paikassa, jossa on helposti saatavilla lääketieteellistä apua (ks. kohta 4.8).

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosia, yleensä liittyen hepatomegaliaan ja rasvamaksaan on raportoitu nukleosidianalogien käytön yhteydessä. Ensioireita (symptomaattinen hyperlaktatemia) ovat tavalliset ruuansulatuskanavan oireet (pahoinvointi, oksentelu ja mahakivut), epämääräinen huonovointisuus, ruokahalun puute, painon lasku, hengitysoireet (nopea ja/tai syvä hengittäminen) tai neurologiset oireet (mm. motorinen heikkous).

Maitohappoasidoosiin liittyy korkea kuolleisuus ja siihen voi liittyä pankreatiitti, maksan toiminnan heikkeneminen tai munuaisten toiminnan heikkeneminen.

Maitohappoasidoosi ilmaantuu tavallisesti muutaman tai usean kuukauden hoidon jälkeen.

Nukleosidianalogihoito on lopetettava, jos potilaalla havaitaan symptomaattinen hyperlaktatemia ja metabolinen maitohappoasidoosi, etenevä hepatomegalia tai nopeasti nousevat aminotransferaasiarvot.

Varovaisuutta on noudatettava, kun nukleosidianalogeja annetaan potilaalle (erityisesti ylipainoisille naisille), jolla on hepatomegalia, hepatiitti tai muu maksasairauden tai rasvamaksan tunnettu riskitekijä (myös alkoholi ja tietyt lääkkeet ovat riskitekijöitä). Potilaita, joilla on myös C-hepatiitti ja joita hoidetaan alfainterferonilla ja ribaviirinilla voivat olla erityisen alttiita.

Potilaita, joilla on lisääntynyt riski, on seurattava huolella.

Lipodystrofia

Eri antiretroviruslääkkeitä samanaikaisesti saaneilla HIV-potilailla on esiintynyt kehon rasvakudosten uudelleenjakautumista (lipodystrofiaa). Toistaiseksi ei tiedetä, mitä pitkäaikaisvaikutuksia tällä on. Ilmiön syntymekanismia ei tunneta täysin. On arveltu, että on olemassa yhteys viskeraalisen lipomatoosin ja proteaasi-inhibiittoreiden välillä sekä vastaavasti lipoatrofian ja nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymien välillä. Suurempi lipodystrofian riski on liittynyt toisaalta tiettyihin potilaan ominaisuuksiin, esim. korkeampaan ikään ja toisaalta lääkitykseen liittyviin asioihin, kuten antiretroviruslääkityksen pitkäkestoon sekä siihen liittyviin metabolisiin häiriöihin. Potilaan kliiniseen tutkimukseen tulee kuulua rasvakudoksen uudelleenjakautumiseen viittaavien merkkien arviointi. On syytä harkita seerumin lipidien ja veren glukoosin paastoarvojen mittaamista. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä tulee hoitaa tavallisen kliinisen käytännön mukaisesti (ks. kohta 4.8).

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 abakaviiri/lamivudiiniyhdistelmähoidossa voi olla suurempi kuin muilla hoitovaihtoehdoilla (ks. kohta 5.1).

Maksasairaudet

Abakaviiri/lamivudiiniyhdistelmän turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on huomattava maksan toimintahäiriö. Abakaviiri/lamivudiiniyhdistelmä on kontraindisoitu potilaille, joilla on vakava maksan toimintahäiriö (ks. kohta 4.3).

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 valmisteyhteenvetoja.

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

Koska abakaviiri ja ribaviriini fosforyloituvat samoja reittejä käyttäen, on oletettu, että näiden lääkeaineiden välillä voi olla intrasellulaarisia yhteisvaikutuksia. Nämä voisivat vähentää ribaviriinin solunsisäisten fosforyloitujen metaboliittien määrää, mikä voisi heikentää hepatiitti C:n virologisen vasteen säilymismahdollisuuksia potilailla, joilla on myös hepatiitti C -infektio (HCV) ja jotka saavat pegyloitua interferonia ja ribaviriinia. Abakaviirin ja ribaviriinin yhteiskäytöstä on kirjallisuudessa ristiriitaisia raportteja. Joidenkin mukaan potilaat, joilla on sekä HIV että HCV-infektio ja jotka saavat abakaviiria sisältävää antiretroviraalista hoitoa, voivat vastata huomattavasti paremmin pegyloitu interferoni/ribaviriini-hoitoon. On noudatettava varovaisuutta, kun abakaviiria ja ribaviriinia sisältäviä valmisteita käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

Mitokondrioiden toimintahäiriö

Nukleosidi- ja nukleotidianalogien on osoitettu *in vitro* ja *in vivo* aiheuttavan eriasteisia mitokondriovaurioita. HIV-negatiivisilla vauvoilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia), metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat usein ohimeneviä. Joitakin viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (hypertonia, kouristukset, poikkeava käyntö) on raportoitu. Toistaiseksi ei tiedetä ovatko nämä neurologiset häiriöt ohimeneviä vai pysyviä. *In utero* nukleosidi- tai nukleotidianalogeille altistuneita lapsia, myös HIV-negatiivisia, on seurattava sekä kliinisesti että laboratoriotekniikalla ja heidät on tutkittava mahdollisten mitokondrioiden toimintahäiriöiden varalta, jos havaitaan siihen viittaavia löydöksiä tai oireita. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin antiretroviraalisen hoidon käytöstä raskaana oleville naisille HIV-infektion äidistä lapseen tarttumisen estämiseksi.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aloitus voi vaikeaa 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 jirovecii* aiheuttama pneumonia. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti) on myös raportoitu immuunireaktivaatioon liittyvinä; raportoiduissa 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 syytä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea 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 abakaviiri/lamivudiiniyhdistelmä tai mikään muukaan antiretroviraalinen hoito ei paranna HIV - infektiota ja heille saattaa edelleen kehittyä opportunistisia infektiota 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 sydäninfarktitaapauksia eikä tietojen perusteella voida sulkea pois sydäninfarktirikkin pientä kasvua. Kaiken kaikkiaan seurantarhymistä ja satunnaistetuista tutkimuksista saatu tieto on jonkin verran ristiriitaista, joten syy-yhteyttä abakaviirihoidon ja sydäninfarktirikkin välillä ei voida vahvistaa eikä osoittaa vääräksi. Mahdolliselle riskin lisääntymiselle ei toistaiseksi tunneta biologista mekanismia. Kun Abacavir/Lamivudine Sandozia määrätään potilaalle, on tehtävä kaikki mahdollinen kaikkien vaikutettavissa olevien vaaratekijöiden (esim. tupakointi, korkea verenpaine ja hyperlipidemia) minimoimiseksi.

Yhteisvaikutukset:

Abacavir/Lamivudine Sandozia ei tule ottaa muiden lamivudiinia sisältävien tai emtricitabiinia sisältävien valmisteiden kanssa.

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

Apuaineet

Abacavir/Lamivudine Sandoz sisältää paraoranssiatsoväriainetta, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Abacavir/Lamivudine Sandoz sisältää abakaviiria ja lamivudiinia ja sen vuoksi kumpaankin erikseen liittyvät yhteisvaikutukset ovat mahdollisia myös Abacavir/Lamivudine Sandoz osalta. 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 välittää orgaaniset kationitransportterit (OCT:t). Lamivudiinin samanaikainen käyttö OCT:tä estävien lääkeaineiden kanssa voi lisätä lamivudiinialtistusta.

Sytokromi P450 entsyymit (kuten CYP 3A4, CYP 2C9 tai CYP 2D6) eivät metaboloivat 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 Sandozia ei saa ottaa muiden lamivudiinia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.4).

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

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutus keskimääräinen geometrinen muutos (%) (mahdollinen mekanismi)	Yhteiskäyttöä koskeva suositus
ANTIRETROVIRAALISET LÄÄKKEET		
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 kerta-annos lamivudiini 150 mg kerta-annos	lamivudiini AUC ↔ tsidovudiini AUC ↔	
emtrisitabiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Samankaltaisuuden vuoksi Abacavir/Lamivudine Sandozia ei saa annostella samanaikaisesti muiden sytidiinianalogien, kuten emtrisitabiinin, kanssa.
INFEKTIOLÄÄKKEET		
trimetopriimi/sulfametoksatsoli (sulfatrimetopriimi)/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Abacavir/Lamivudine Sandoz -annosta ei ole tarpeen muuttaa. Kun yhteiskäyttö sulfatrimetopriimin kanssa on tarpeen, potilaiden kliinistä tilaa on seurattava. <i>Pneumocystis jiroveci</i> -pneumonian (PCP) ja toksoplasmoosin hoitoon käytettäviä suuria trimetopriimi/sulfametoksatsoli-annoksia ei ole tutkittu ja niitä tulisi välttää.
trimetopriimi/sulfametoksatsoli (sulfatrimetopriimi)/lamivudiini (160 mg/800 mg x 1 / vrk, 5 vrk ajan/300 mg kerta-annos)	lamivudiini: AUC ↑ 40 % trimetopriimi: AUC ↔ sulfametoksatsoli: AUC ↔ (orgaanisen kationikuljetusjärjestelmän esto)	
MYKOBAKTEERILÄÄKKEET		
rifampisiini/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Abakaviiripitoisuudet plasmassa voivat laskea jonkin verran UGT-induktion vuoksi.	Ei riittävästi tietoa annossuosituksen antamiseen.
rifampisiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
EPILEPSIALÄÄKKEET		

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.	
fentyoiini/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Abakaviiripitoisuudet plasmassa voivat laskea jonkin verran UGT-induktion vuoksi.	ei riittävästi tietoa annossuositusten antamiseen fentyoiinipitoisuuksia seurattava
fentyoiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
ANTIHIISTAMIINIT (HISTAMIINI H₂ RESEPTORIN ANTAGONISTIT)		
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 yhteisvaikutukset epätodennäköisiä. Simetidiini eliminoituu vain osin munuaisten orgaanisen kationinkuljetusjärjestelmän kautta.	
SYTOTOKSISET AINEET		
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).
OPIOIDIT		

metadoni/abakaviiri (40–90 mg x 1 / vrk 14 vrk ajan /600 mg kerta-annos, sitten 600 mg x 2 / vrk 14 vrk ajan)	abakaviiri: AUC ↔ C _{max} ↓ 35 % metadoni: CL/F ↑ 22 %	Abacavir/Lamivudine Sandozin 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.	
RETINOIDIT		
retinoidiyhdisteet (esim. isotretinoiini)/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Yhteisvaikutukset mahdollisia koska yhteinen eliminaatioreitti (alkoholidehydrogenaasi)	Ei riittävästi tietoa annossuosituksen antamiseen.
retinoidiyhdisteet (esim. isotretinoiini)/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
Ei yhteisvaikutustutkimuksia		
ANTIVIRAALIT		
ribaviriini/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Teoreettinen mahdollisuus, että vähentää solunsisäisten fosforyloitujen metaboliittien määrää.	On noudatettava varovaisuutta, kun lääkkeitä käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).
SEKALAISET		
etanoli/abakaviiri (0,7 g/kg kerta-annos/600 mg 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.

Pediatrinen populaatio

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

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 lapseen tapahtuvan HIV:n tarttumisen riskin pienentämiseen, 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 Sandozin 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:n ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneessa altistustapauksessa ja yli 1 000:n toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella tapahtuneessa altistustapauksessa ei löytynyt merkkejä abakaviirin aiheuttamista epämuodostumista tai vaikutuksista sikiöön/vastasyntyneeseen. Lamivudiinilla hoidettujen raskaana olevien naisten aineistossa yli 1 000:ssa ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneessa altistustapauksessa ja yli 1 000:ssa toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella tapahtuneessa altistustapauksessa ei löytynyt merkkejä lamivudiinin aiheuttamista epämuodostumista tai vaikutuksista sikiöön/ vastasyntyneeseen. Abakaviiri/lamivudiiniyhdistelmän 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 Sandozia, ja jotka tulevat raskaiksi, on huomioitava, että hepatiitti voi uusia, jos lamivudiinihoito lopetetaan.

Mitokondrioiden toimintahäiriö

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, kun imetetyt pikkulapset saavuttavat 24 viikon iän. Abakaviirin ja lamivudiinin turvallisuudesta annosteltaessa alle 3 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 abakaviiri lamivudiini yhdistelmän haittavaikutusprofiilia, kun arvioidaan potilaan kykyä ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Abakaviiri/lamivudiiniyhdistelmästä 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 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 abakaviiriyliherkkyyden mahdollisuutta. Tällaisissa tapauksissa abakaviiria sisältävä lääkehoito on lopetettava pysyvästi.

Haittavaikutustaulukko

Abakaviiriin tai lamivudiiniin ainakin mahdollisesti liittyvät haittavaikutukset luetellaan alla kohde-elimittäin ja esiintyvyystiheyksittäin. Haittavaikutusten esiintyvyys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$).

Kohde-elin	Abakaviiri	Lamivudiini
Veri ja imukudos		<i>melko harvinainen</i> : neutropenia ja anemia (molemmat joskus vaikeita), trombosytopenia <i>hyvin harvinainen</i> : puhdas punasoluaplasia
Immuunijärjestelmä	<i>yleinen</i> : yliherkkyys	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<i>yleinen</i> : anoreksia <i>hyvin harvinainen</i> : maitohappoasidoosi	<i>hyvin harvinainen</i> : maitohappoasidoosi
Hermosto	<i>yleinen</i> : päänsärky	<i>yleinen</i> : päänsärky, unettomuus. <i>hyvin harvinainen</i> : perifeeristä neuropatiaa (tai parestesiaa) on raportoitu joitakin tapauksia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		<i>yleinen</i> : yskä, nenäoireet
Ruoansulatuselimistö	<i>yleinen</i> : pahoinvointi, oksentelu, ripuli <i>harvinainen</i> : pankreatiittitapauksia on raportoitu, mutta syy-yhteys abakaviirihoitoon on epäselvä.	<i>yleinen</i> : pahoinvointi, oksentelu, mahakivut tai krampit, ripuli <i>harvinainen</i> : seerumin amylaasiarvojen nousu. Pankreatiittitapauksia on raportoitu.
Maksa ja sappi		<i>melko harvinainen</i> : ohimeneviä maksa-arvojen (ASAT, ALAT) nousuja <i>harvinainen</i> : hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudος	<i>yleinen</i> : ihottuma (ilman systeemisiä oireita) <i>hyvin harvinainen</i> : eryteema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi	<i>yleinen</i> : ihottuma, alopesia <i>harvinainen</i> : angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos		<i>yleinen</i> : artralgia, lihasvaivat <i>harvinainen</i> : rbdomyolyysi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>yleinen</i> : kuume, letargia, väsymys	<i>yleinen</i> : väsymys, yleinen huonovointisuus, kuume

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Abakaviiriyliherkkyys

Tämän yliherkkyysreaktion merkit ja oireet on lueteltu seuraavassa. Näitä on havaittu joko kliinisissä tutkimuksissa tai seurannassa myyntiluvan myöntämisen 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>	Ihottuma (yleensä makulopapulaarista ihottumaa tai nokkosihottumaa)
<i>Ruuansulatuskanava</i>	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu , suun haavaumat
<i>Hengitystiet</i>	Hengenahdistus, yskä , kurkkukipu, aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS), hengityksen vajaatoiminta
<i>Sekalaiset</i>	Kuume, letargia, yleinen huonovointisuus , turvotus, lymfadenopatia, hypotensio, konjunktiviitti, anafylaksia
<i>Neurologiset/psykiatriset</i>	Päänsärky , parestesia
<i>Hematologiset</i>	Lymfopenia
<i>Maksa/haima</i>	Kohonneet maksa-arvot , hepatiitti, maksan vajaatoiminta
<i>Luusto ja lihakset</i>	Lihassärky , harvinaisena myölyysi, nivelsärky, kohonneet kreatiinikinaasiarvot
<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 on 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 abakaviirihoiton lopettamista, ja hyvin harvinaisissa tapauksissa niitä on havaittu myös potilailla, jotka ovat aloittaneet hoidon uudelleen ja joilla ei ole aiemmin ollut yliherkkyysreaktion oireita (ts. potilaiden on aiemmin katsottu sietävän abakaviiria).

Maitohappoasidoosi

Joitakin maitohappoasidoositapauksia, yleensä liittyen vaikeaan hepatomegaliaan ja rasvamaksaan, on raportoitu nukleosidianalogien käytön yhteydessä ja jotkut näistä ovat johtaneet kuolemaan. (ks. kohta 4.4).

Lipodystrofia

Eri antiretroviruslääkkeitä samanaikaisesti saaneilla HIV-potilailla on esiintynyt kehon rasvakudosten uudelleenjakautumista (lipodystrofiaa), mm. perifeerisen ja kasvojen ihonalaisen rasvan vähenemistä, lisääntynyttä vatsan ja sisäkudosten rasvakudosta, rintojen hypertrofiaa ja rasvan kerääntymistä niskaan ("buffalo hump").

Metaboliset häiriöt

Eri antiretroviruslääkkeiden samanaikaiseen käyttöön on liittynyt metabolisia häiriöitä, kuten hypertiglyseridemiaa, hypokolesterolemiaa, insuliiniresistenssiä, hyperglykemiaa ja hyperlaktatemiaa (ks. kohta 4.4).

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Jos HIV-potilaalla on vaikea immuunivajaus antiretroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa aloitettaessa, hänelle voi kehittyä oireettomien tai piilevien opportunististen infektioiden aiheuttama tulehdusreaktio. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tautia) on myös raportoitu. Niiden raportoitu ilmaantumisaika on kuitenkin vaihtelevampi, ja näitä tapahtumia voi esiintyä useita kuukausia hoidon alkamisen 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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 hemodialysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutustapa: 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: didanosiiini, nevirapiini ja tsidovudiini). Abakaviirin antiviraalinen teho soluviljelmässä ei estynyt, kun sitä käytettiin yhdessä nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien (NRTI) didanosiiinin, 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 % estoon tarvittava pitoisuus (IC_{50}) vaihtelivat virus- ja isäntäsolutyypeittäin.

Abakaviirin keskimääräinen EC_{50} HIV-1HIB ja HIV-1HXB2 -laboratoriokantoja vastaan oli välillä 1,4–5,8 mikrom. Lamivudiinin mediaani tai keskimääräiset EC_{50} arvot HIV-1 -laboratoriokantoja vastaan olivat välillä 0,007–2,3 mikrom. Abakaviirin keskimääräiset EC_{50} -arvot HIV-2 (LAV2 ja EHO) -laboratoriokantoja vastaan oli välillä 1,57–7,5 mikrom ja lamivudiinin välillä 0,16–0,51 mikrom.

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

Hoidon alussa otettuja HIV-1 näytteitä potilailta, jotka eivät olleet saaneet antivirustilääkitystä ja joilla ei ollut resistenssiin liittyviä aminohapposubstituitioita, 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 mikrom (jakauma 0,493–5,017 mikrom) ja 1,26 mikrom (jakauma 0,72–1,91 mikrom). Lamivudiinin EC_{50} -arvojen mediaanit olivat 0,429 mikrom (jakauma 0,200–2,007 mikrom) ja 2,38 mikrom (jakauma 1,37–3,68 mikrom).

Kolmessa tutkimuksessa potilailta, jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraaliohoitoa ja joilla oli HIV-1 ryhmän M ei-B alatyyppejä, saatujen näytteiden fenotyyppikohtainen 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 alatyypin 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 ($IC_{50} < 2,5$ -kertainen) ja lamivudiinille ($IC_{50} < 3,0$ -kertainen), paitsi kaksi CRF02_AG-näytettä, joiden abakaviiri- 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* villoista HIV-1 (HXB2) viruskannoissa ja niihin liittyy määrättyjä genotyyppimuutoksia RT-kodonialueella (kodonit M184V, K65R, L74V ja Y115). M184V-mutaation valikoituminen tapahtui ensin ja sai aikaan 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 herkkyyssuutukseen 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 IC_{50} on 0,24–0,6 mikrom, kun taas M184V:tä sisältävän HXB2:n IC_{50} on > 100–500 mikrom.

Antiviraalinen hoito genotyyppi-/fenotyypiresistenssin mukaan

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

M184V- tai M184I-variantteja syntyy HIV-1 infektoituneissa 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 M184M: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 %).

Hoito	abakaviiri + Combivir¹	abakaviiri + lamivudiini + NNRTI	abakaviiri + lamivudiini + PI (tai PI/ritonaviiri)	yhteensä
potilasmäärä	282	1094	909	2285
hoito epäonnistui virologisesti (lkm)	43	90	158	306
hoidonaikaisten genotyyppien lkm	40 (100 %)	51 (100 %) ²	141 (100 %)	232 (100 %)

K65R	0	1 (2 %)	2 (1 %)	3 (1 %)
L74V	0	9 (18 %)	3 (2 %)	12 (5 %)
Y115F	0	2 (4 %)	0	2 (1 %)
M184V/I	34 (85 %)	22 (43 %)	70 (50 %)	126 (54 %)
TAMs³	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 ≥ 1 .

Tymidiinianalogimutaatioita voi kehittyä, kun tymidiiniana loge ja 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 infektoituneissa 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 hallitsematon virusreplikaatio ja jotka ovat aikaisemmin saaneet muita nukleosidestäjiä ja ovat niille resistenttejä, on havaittu kliinisesti merkitsevää abakaviiriherkkyyden heikentymistä. Viiden sellaisen kliinisen 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 (≤ 3 %). Genotyypin ennustavuutta koskeva logistinen regressiomalli (suhteutettuna alkutilanteen plasman HIV-1 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, V751:n, F77L:n ja F116Y:n kanssa, saa aikaan voimakkaan abakaviiriresistenssin.

Alkutilanteen käänteiskopioijaentsyymi- mutaatio	Viikko 4 (n = 166)		
	n	mediaani vRNA- muutos (log ₁₀ 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 %

Fenotyypinen resistenssi ja ristiresistenssi

Fenotyypinen resistenssi abakaviirille edellyttää M184V-mutaatiota ja vähintään yhtä muuta abakaviirin aiheuttamaa mutaatiota tai M184V:tä ja useita TAMEja. Fenotyypinen ristiresistenssi muille NRTI:ille, joka liittyy vain joko M184V- tai M184I -mutaatioon on rajallista. Tsidovudiini, didanosiiini, stavudiini ja tenofoviiri säilyttävät antiretroviraalisen tehonsa tällaisia HIV-1 -variantteja kohtaan. M184V yhdessä K65R:n kanssa saa aikaan ristiresistenssiä abakaviirin, tenofoviirin, didanosiiinin ja lamivudiinin välillä. M184V yhdessä L74V:n kanssa saa aikaan ristiresistenssiä abakaviirin, didanosiiinin ja lamivudiinin välille. M184V yhdessä Y115F:n kanssa saa aikaan ristiresistenssiä abakaviirin ja lamivudiinin välille. Yleisesti saatavilla olevien lääkkeiden genotyyppiresistenssiä tulkitsevien algoritmien ja kaupallisten herkkyystestien avulla on määritetty abakaviirille ja lamivudiinille erillisinä lääkeaineina raja-arvot, jotka ennakoivat, ovatko virukset herkkiä, osittain herkkiä vai resistenttejä. Arviot perustuvat joko suoraan herkkyysmäärittämiseen tai HIV-1:n fenotyypin 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 monikeskus-, kaksoissokkotutkimus (CNA30021), jossa oli 770 HIV-infektioitunutta 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 yhteenvedonomaisesti alaryhmittäin alla olevassa taulukossa:

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

	ABC x 1/vrk +3TC+EFV (n=384)	ABC x 2/vrk +3TC+EFV (n=386)
ITT-E populaatio TLOVR analyysi	Niiden potilaiden osuus, joilla HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	
kaikki potilaat	253/384 (66 %)	261/386 (68 %)

lähtötilanteen RNA-luokka < 100 000 kopiota/ml	141/217 (65 %)	145/217 (67 %)
lähtötilanteen RNA-luokka ≥100 000 kopiota/ml	112/167 (67 %)	116/169 (69 %)
lähtötilanteen CD4-luokka < 50	3/ 6 (50 %)	4/6 (67 %)
lähtötilanteen CD4-luokka 50–100	21/ 40 (53 %)	23/37 (62 %)
lähtötilanteen CD4-luokka 101–200	57/ 85 (67 %)	43/67 (64 %)
lähtötilanteen CD4-luokka 201–350	101/143 (71 %)	114/170 (67 %)
lähtötilanteen CD4-luokka > 350	71/109 (65 %)	76/105 (72 %)
HIV RNA väheni > 1 log tai < 50 cp/ml, kaikki potilaat	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 % luottamusvälillä, 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 ryhmässä oli samanlainen pieni ryhmä potilaita (10 % ja 8 %), joilla hoito epäonnistui virologisesti (viruskuorma > 50 kopiota/ml). Pienessä genotyypianalysinäytteessä 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 kaksoissokkomonikeskustutkimus, jonka ensisijainen tarkoitus oli arvioida abakaviiri/lamivudiiniyhdistelmän (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-infektoituneille 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

Intention to Treat (ITT) altistetut potilaat, M = F s 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
kokonaisvaste (lähtötilanteen HIV-1 RNA:n mukaan)	231/343 (68 %)	205/343 (60 %)	232/345 (67 %)	200/345 (58 %)

vaste, kun lähtötilanteen HIV-1 RNA < 100 000 kopiota/ml	134/188 (71 %)	118/188 (63 %)	141/205 (69 %)	119/205 (58 %)
vaste, kun lähtötilanteen HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopiota/ml	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).

ACTG5202-tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, vertaileva monikeskustutkimus, jossa potilaat saivat abakaviiri/lamivudiinia tai emtrisitabiini/tenofoviiria yhdessä avoimesti joko efavirentsi- tai atatsanaviiri/ritonavirihoidon 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.

ACTG5202-tutkimuksen välianalyysi paljasti, että abakaviiri/lamivudiinihoitoon liittyi tilastollisesti merkitsevästi 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 ≥ kopiota/ml (arvioitu riskisuhde: 2,33, 95 % CI: 1,46, 3,72, p=0,0003). Tutkimuksen turvallisuutta valvonut ryhmä (Data Safety Monitoring Board, DSMB) suositteli 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/emtrisitabiini (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

	ABC/3TC + EFV (N =192)	TDF/FTC + EFV (N =193)
kokonaisvaste	114/192 (59 %)	137/193 (71 %)
vaste, kun lähtötilanteen HIV-1 RNA < 100 000 kopiota/ml	61/95 (64 %)	62/83 (75 %)
vaste, kun lähtötilanteen HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopiota/ml	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/lamivudiiniyhdistelmä kerran vuorokaudessa annostuksella 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/lamivudiiniyhdistelmää kerran vuorokaudessa tai 300 mg abakaviiria kahdesti vuorokaudessa ja 300 mg lamivudiinia kerran vuorokaudessa molemmat yhdessä tenofoviirin ja proteaasi-inhibiittorin tai ei-nukleosidisen käänteiskopioijaentsyymineestäjän kanssa 48 viikon ajan. HIV-1-RNA:n määrät pienenevät 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 ensi linjan hoitomallilla, jossa oli 300 mg abakaviiria ja 150 mg lamivudiinia kahdesti vuorokaudessa ja proteaasi-inhibiittori tai ei-nukleosidinen käänteiskopioijaentsyymineestäjä, satunnaistettiin joko jatkamaan tätä hoitomallia tai vaihtamaan abakaviiri/lamivudiiniyhdistelmään yhdistettynä proteaasi-inhibiittoriin tai ei-nukleosidiseen käänteiskopioijaentsyymineestäjään 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 % luottamusväli $-2,7, 13,5$).

Myyntiluvan haltija ei ole selvittänyt abakaviiri/lamivudiiniyhdistelmälle 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 tai ≥ 2 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.

GSS/OBT	ABC/3TC FDC x 1/vrk (n=94) mutaatioiden määrä lähtötilanteessa ¹				ABC x 2 /vrk+3TC x 1/vrk (n=88) kaikki
	kaikki	0-1	2-5	6+	
≤ 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 %)
tuntematon	8/14 (57 %)	6/14 (43 %)	2/14 (14 %)	0	2/6 (33 %)
kaikki	47/94 (50 %)	30/94 (32 %)	17/94 (18 %)	0	41/88 (47 %)

¹Tärkeimmät IAS-USA määrittämät abakaviiri- tai lamivudiiniresistenssiin ja multi NRTI resistenssiin liittyvät mutaatiot

Aiemmin antriretroviraalista 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. Virusherkkyyssuokat määritettiin kunkin potilaan virusgenotyyppille käyttäen ANRS 2009 HIV-1 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 genotyyppiherkkyyssasteikon mukaan. Lisäksi potilaat on jaoteltu lähtötilanteen mutaatioiden lukumäärän mukaan.

	ABC x 1/vrk + 3TC x 1/vrk + EFV x 1/vrk (N=384) mutaatioiden määrä lähtötilanteessa ¹				ABC x2 /vrk + 3TC x 1/vrk + EFV x 1/vrk (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 %)
kaikki	60/125 (48 %)	59/125 (47 %)	1/125 (< 1 %)	0	60/120 (50 %)

¹ Tärkeimmät IAS -USA (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) hoito-ohjeen painoryhmittäisten annossuositusten mukaisesti (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006).

Saatuun 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 abakaviiri/lamivudiiniyhdistelmätablettina. 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 kynnysarvot (< 200 kopiota/ml, < 400 kopiota/ml, < 1 000 kopiota/ml) olivat vertailukelpoisuusmarginaalin rajoissa. Alaryhmien heterogeenisyyssanalyysit kerran vuorokaudessa vs. kahdesti vuorokaudessa annosteltujen ryhmien välillä eivät osoittaneet sukupuolen, iän tai viruskuorman merkittävään vaikutukseen satunnaistuksessa. Analyysimenetelmästä riippumatta lopputulokset tukivat vertailukelpoisuutta.

Niistä 104 potilaasta, jotka saivat abakaviiri/lamivudiiniyhdistelmää (mukaan lukien 25-40 kg painavat potilaat), viruksen suppressio oli samankaltaista.

5.2 Farmakokineetiikka

Abakaviiri/lamivudiiniyhdistelmätabletin on osoitettu olevan bioekvivalentti erikseen annosteltujen lamivudiinin ja abakaviirin kanssa. Tämä osoitettiin vaihtovuoroisessa kerta-annosbioekvivalenssi-tutkimuksessa, jossa oli kolme eri annostusta: yhdistelmätabletti paastonneena, 2 x 300 mg abakaviiritablettia + 2 x 150 mg lamivudiinitablettia paastonneena, 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 yhdistelmävalmisteseen. 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 abakaviirikerta-annoksen jälkeen keskimääräinen (CV) C_{max} on 4,26 µg/ml (28 %) ja keskimääräinen (CV) AUC_{∞} on 11,95 µg.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 µg/ml (26 %) ja keskimääräinen (CV) AUC_{24} on 8,87 µg.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 farmakokinetiikka on lineaarista terapeuttisilla annoksilla ja sen sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (alle 36 %) *in vitro*. Tämä osoittaa, että plasmaproteiineihin 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 µg/ml tai 0,26 µM, kun abakaviiria annetaan 600 mg kahdesti vuorokaudessa. Lamivudiinin keskimääräinen CSF/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 %:ia otetusta annoksesta. Metaboliitit erittyvät virtsaan.

Metaboloitumisen merkitys lamivudiinin eliminaatiossa 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 ja 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 sillä on vaikutusta lamivudiinin eliminaatioon. Abacavir/Lamivudine Sandozia ei suositella käytettäväksi potilaille, joiden glomerulussuodosnopeus 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 annos otettiin ennen 24 tunnin näytteenottoaikaan, 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 käsittävässä 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 käsittävässä 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

Abakaviiri/lamivudiiniyhdistelmän käytöstä potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö, ei ole tietoa. Farmakokineettiset tiedot on saatu erikseen abakaviirista ja lamivudiinista.

Abakaviiri metaboloituu pääosin maksassa. Abakaviirin farmakokinetiikkaa on tutkittu potilailla, joiden maksan toiminta on lievästi heikentynyt (Child-Pugh pistemäärä 5-6), jotka ovat saaneet 600 mg kerta-annoksen. 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 suosituksia siitä, miten annosta olisi pienennettävä näille potilaille.

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

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 Sandozia ei suositella käytettäväksi potilaille, joiden glomerulussuodosnopeus on < 50 ml/min, koska tarvittavaa annoksen muutosta ei voida tehdä.

Iäkkäät

Yli 65-vuotiaista potilaista ei ole farmakokineettistä tietoa.

Lapset

Abakaviiri imeytyy nopeasti ja hyvin oraalista annosmuodosta, kun sitä annetaan lapsille. Pediatriset farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet että saman kokonaisvuorokausiannoksen annostelu kerran tai

kahdesti vuorokaudessa tuottaa samankaltaisen AUC₂₄:n 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 AUC₂₄:n.

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* rotan mikronukleustestistä 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, luostumuutosten ja - epämuodostumien lisääntyminen, 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

Tablettiydin

Magnesiumstearaatti

Mikrokiteinen selluloosa

Krospondoni (tyyppi A)

Povidoni (K-30)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Kalvopäällyste

Hypromelloosi HPMC 2910 -3mPas

Hypromelloosi HPMC 2910 -6mPas

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 400

Polysorbaatti 80

Paraoranssi (E110)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

30, 60 tai 90 tablettia valkoisissa läpinäkymättömissä (PVC/Aclar/Al tai PVC/PVDC/Al)

läpipainopakkauksissa sekä 30 tabletin HDPE-purkit, joissa lapsiturvallinen lämpösinetöity PP-korkki.

Purkeissa on joko aktiivihiltä sisältävä pussi tai aktiivihiltä sisältävä pussi sekä happea absorboivaa ainetta kosteuden säätämiseksi.

Kerrannaispakkaukset, joissa on 60 (2x30) tai 90 (3 x 30) tablettia valkoisissa läpinäkymättömissä (PVC/Aclar/Al tai PVC/PVDC/Al) läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

33005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.09.2016