

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Abacavir/Lamivudin Mylan 600 mg/300 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää abakaviirihydrokloridia määrän, joka vastaa 600 mg:aa abakaviiria, ja 300 mg lamivudiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: paraoranssi (E110) 1,4 mg/tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Oranssi, mukailtu kapselinmallinen kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka mitat ovat 20,6 mm x 9,1 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”300” ja toisella puolen merkintä ”600”.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Abacavir/Lamivudin Mylan 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*

Suosittelun Abacavir/Lamivudin Mylan -annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa.

*Alle 25 kg painavat lapset*

Abacavir/Lamivudin Mylan -tabletteja ei pidä antaa alle 25 kg painaville lapsille, koska kiinteän yhdistelmätabletin koostumuksen vuoksi annoksen pienentäminen ei ole mahdollista.

Abacavir/Lamivudin Mylan on kiinteä yhdistelmätabletti eikä sitä pidä määrätä potilaille, joille annosta voi olla tarpeen muuttaa. Erillisiä abakaviiri- tai lamivudiinivalmisteita on saatavana silloin, kun

jommankumman vaikuttavan aineen lopettaminen tai annoksen pienentäminen on aiheellista. Näissä tapauksissa pyydetään tutustumaan näiden valmisteiden valmisteyhteenvetoihin.

### Erityisryhmät

#### *Ikäkkäät*

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/Lamivudin Mylan -tabletteja 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 keskivaikea maksan vajaatoiminta, ei ole kokemusta ja sen vuoksi abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmää ei suositella näille potilaille, ellei sitä katsota välttämättömäksi. Potilaita, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, on seurattava tarkoin ja jos mahdollista, suositellaan plasman abakaviiripitoisuuksien seurantaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmä on kontraindisoitu potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

#### *Pediatriset potilaat*

Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän 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/Lamivudin Mylan voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjiin 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 vajaatoiminta.

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

Alla esitetään abakaviiriin ja lamivudiiniin liittyvät varoitukset ja varotoimet. Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmään 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.

## **Yliherkkyysoireet** (ks. myös kohta 4.8.)

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

Abakaviiriin aiheuttamien yliherkkyysoireiden riski on suuri potilailla, joilla on todettu HLAB\*5701-alleeli. Kuitenkin abakaviiriin aiheuttamia yliherkkyysoireita 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/Lamivudin Mylan -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 yliherkkyysoireiden aiemman abakaviiriä sisältäneen hoidon aikana (esim. Ziagen, Trizivir, Triumeq).
- Abacavir/Lamivudin Mylan -hoito **on lopetettava välittömästi**, vaikka potilaalla ei olisi HLA-B\*5701-alleeliä, jos epäillään yliherkkyysoireita. Viivästys Abacavir/Lamivudin Mylan -hoidon lopettamisessa yliherkkyyden puhjettua saattaa johtaa hengenvaaralliseen reaktioon.
- Jos Abacavir/Lamivudin Mylan -hoito on lopetettu epäillyn yliherkkyysoireiden vuoksi, **hoitoa Abacavir/Lamivudin Mylan -valmisteella tai millään muulla lääkevalmisteella, joka sisältää abakaviiriä** (esim. Ziagen, Trizivir, Triumeq) **ei saa koskaan aloittaa uudelleen**.
- Jos hoito abakaviiriä sisältävillä valmisteilla aloitetaan uudelleen epäillyn abakaviiriin 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/Lamivudin Mylan -tabletit, jotta vältetään abakaviiriin käytön uudelleenaloittaminen.
- **Abakaviiriyliherkkyysoireiden kliininen kuvaus**

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

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

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

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

apua (ks. kohta 4.8).

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosia, johon yleensä liittyy hepatomegalia ja rasvamaksa, on raportoitu nukleosidianalogien käytön yhteydessä. Ensioireita (symptomaattinen hyperlaktatemia) ovat lievät ruoansulatuskanavan oireet (pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu), epäspesifinen huonovointisuus, ruokahaluttomuus, painon lasku, hengitysoireet (nopea ja/tai syvä hengitys) tai neurologiset oireet (mukaan lukien motorinen heikkous).

Maitohappoasidoosiin liittyy korkea kuolleisuus ja siihen saattaa liittyä pankreatiitti, maksan vajaatoiminta tai munuaisten vajaatoiminta.

Maitohappoasidoosi ilmaantuu yleensä muutaman tai usean kuukauden hoidon jälkeen.

Nukleosidianalogihoito on lopetettava, jos potilaalla todetaan symptomaattinen hyperlaktatemia ja metabolinen asidoosi tai maitohappoasidoosi, etenevä hepatomegalia tai nopeasti kohoavat aminotransferaasiarvot.

Varovaisuutta on noudatettava, kun nukleosidianologeja annetaan potilaalle (etenkin ylipainoisille naisille), jolla on hepatomegalia, hepatiitti tai muu maksasairauden tai rasvamaksan tunnettu riskitekijä (tietty lääkevalmisteet ja alkoholi mukaan lukien). Potilaat, joilla on myös C-hepatiitti ja joita hoidetaan alfainterferonilla ja ribaviriinilla, saattavat kuulua erityisriskiryhmään.

Potilaita, joilla riski on suurentunut, on seurattava tarkoin.

### 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 viskeraalinen lipomatoosi liittyy proteaasiinhibiittoreihin sekä vastaavasti lipoatrofia nukleosidianalogisiin käännteiskopioijan estäjiin. Suurempi lipodystrofian riski on liittynyt toisaalta tiettyihin potilaan ominaisuuksiin, esim. korkeampaan ikään, ja toisaalta lääkitykseen liittyviin tekijöihin, kuten antiretrovirushoidon pitkään kestoon sekä siihen liittyviin metabolisiin häiriöihin. Potilaan kliiniseen tutkimukseen pitää sisällyttää rasvakudoksen uudelleenjakautumiseen viittaavien merkkien arviointi. On syytä harkita seerumin lipidien ja veren glukoosin paastoarvojen mittaamista. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä pitää 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 annettu yhdessä tenofoviirisoprosiilifumaraatin kanssa kerran vuorokaudessa.
- Virologisen epäonnistumisen riski abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmää käytettäessä voi olla suurempi kuin muilla hoitovaihtoehdoilla (ks. kohta 5.1).

### Maksasairaudet

Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on huomattava maksan toimintahäiriö. Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmä on kontraindisoitu potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (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 pitää 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 suurentunut 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/Lamivudin Mylan -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 valmisteyhteenvedot, 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 pegyloituihin interferoni/ribaviriini-hoitoon. On noudatettava varovaisuutta, kun abakaviiria ja ribaviriinia sisältäviä valmisteita käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

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

Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimminkin käytettäessä stavudiinia, didanosiniä ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla vauvoilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä; nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoitoohjelmia. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat olleet usein ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (lisääntynyt lihaskäry, kouristukset, poikkeava käytös) on raportoitu harvoin. Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko tällaiset neurologiset häiriöt pysyviä vai ohimeneviä. Nämä havainnot on huomioitava kaikkien sellaisten nukleos(t)idialogeilta *in utero* altistuneiden lasten kohdalla, joilla ilmenee vaikeita kliinisiä (erityisesti neurologisia) löydöksiä, joiden syy on tuntematon. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville naisille äidistä lapsen tapahtuvan HIV-infektion 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 (kutsutaan usein PCP:ksi). Kaikkia tulehdusoireita on seurattava ja tarvittaessa aloitettava 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 syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, suuri painoindeksi). Potilaita on neuvottavaa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

### Opportunisti-infektiot

Potilaille tulee korostaa, että abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmä tai mikään muukaan antiretroviraalinen hoito ei paranna HIV-infektiota ja että heille saattaa edelleen kehittyä opportunistisia infektioita ja muita HIV-infektion komplikaatioita. Sen vuoksi heidän tulisi pysyä sellaisen lääkärin tarkassa seurannassa, jolla on kokemusta HIV:hen liittyvien infektioiden hoidosta.

### 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 sydäninfarktirisikin pientä kasvua. Kaiken kaikkiaan seurantarystymistä ja satunnaistetuista tutkimuksista saatu tieto on jonkin verran ristiriitaista, joten syy-yhteyttä abakaviirihoidon ja sydäninfarktirisikin välillä ei voida vahvistaa eikä osoittaa vääräksi. Mahdollisen riskin suurenemisen biologista mekanismia ei vielä tiedetä. Kun Abacavir/Lamivudin Mylania määrätään potilaalle, on tehtävä kaikki mahdollinen kaikkien vaikutettavissa olevien vaaratekijöiden (esim. tupakointi, korkea verenpaine ja hyperlipidemia) minimoimiseksi.

### Yhteisvaikutukset

Abacavir/Lamivudin Mylania ei saa ottaa muiden lamivudiinia sisältävien tai emtricitabiinia sisältävien valmisteiden kanssa.

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

### Apuaineet

Abacavir/Lamivudin Mylan sisältää paraoranssiatsoväriainetta, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

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

Abacavir/Lamivudin Mylan sisältää abakaviiria ja lamivudiinia, ja sen vuoksi kumpaankin erikseen liittyvät yhteisvaikutukset ovat mahdollisia myös Abacavir/Lamivudin Mylania 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 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 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/Lamivudin Mylania ei saa ottaa muiden lamivudiinia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.4). Alla olevaa luetteloa ei pidä pitää kattavana, mutta luetellut lääkeaineet edustavat tutkittuja lääkeryhmiä.

<b>Lääkeaineet terapiaryhmittäin</b>	<b>Yhteisvaikutus Keskimääräinen geometrinen muutos (%) (mahdollinen mekanismi)</b>	<b>Yhteiskäyttöä koskeva suositus</b>
<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 kerta-annos lamivudiini 150 mg kerta-annos	lamivudiini: AUC ↔ tsidovudiini : AUC ↔	
emtrisitabiini/lamivudiini		Samankaltaisuuden vuoksi Abacavir/Lamivudin Mylania ei saa antaa samanaikaisesti muiden sytidiinianalogien, kuten emtrisitabiinin, kanssa.
<b>INFEKTIOLÄÄKKEET</b>		
trimetopriimi/sulfametoksatsoli (sulfatrimetopriimi)/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Abacavir/Lamivudin Mylanin 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
trimetopriimi/sulfametoksatsoli (sulfatrimetopriimi)/lamivudiini (160 mg/800 mg once daily for 5 days/300 mg single dose)	lamivudiini: AUC ↑40 % trimetopriimi: AUC ↔ sulfametoksatsoli: AUC ↔  (orgaanisen	



	kationinkuljetusjärjestelmän esto)	tulisi välttää.
<b>MYKOBAKTEERILÄÄKKEET</b>		
rifampisiini/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Abakaviiripitoisuudet plasmassa voivat laskea jonkin verran UGT-induktion vuoksi.	Ei riittävästi tietoa annossuositusten antamiseen.
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 yhteisvaikutukset epätodennäköisiä. Simetidiini eliminoituu vain osin munuaisten orgaanisen kationinkuljetusjärjestelmän kautta.	

<b>SYTOTOKSISET AINEET</b>		
kladribiini/lamivudiini	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.</p> <p><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.</p>	Lamivudiinin samanaikaista käyttöä kladribiinin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).
<b>OPIOIDIT</b>		
<p>metadoni/abakaviiri</p> <p>(40–90 mg x 1 / vrk 14 vrk ajan /600 mg kerta-annos, sitten 600 mg x 2 / vrk 14 vrk ajan)</p>	<p>abakaviiri: AUC ↔</p> <p><math>C_{max}</math> ↓35%</p> <p>metadoni: CL/F ↑22%</p>	<p>Abacavir/Lamivudin Mylanin annosta ei ole tarpeen muuttaa.</p> <p>Suurimmalla osalla potilaista metadoniannosta ei todennäköisesti tarvitse muuttaa; joskus metadoniannos voidaan joutua titraamaan uudestaan.</p>
metadoni/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>RETINOIDIT</b>		
<p>retinoidiyhdisteet</p> <p>(esim. isotretinoiini)/abakaviiri</p>	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.</p> <p>Yhteisvaikutukset mahdollisia koska yhteinen eliminaatioreitti (alkoholidehydrogenaasi).</p>	Ei riittävästi tietoa annossuositusten antamiseen.
<p>retinoidiyhdisteet</p> <p>(esim. isotretinoiini)/lamivudiini</p> <p>Ei yhteisvaikutustutkimuksia.</p>	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>ANTIVIRAALIT</b>		
ribaviriini/abakaviiri	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.</p> <p>Teoreettinen mahdollisuus, että vähentää solunsisäisten fosforyloitujen metaboliittien määrää.</p>	On noudatettava varovaisuutta, kun lääkkeitä käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).
<b>SEKALAISET</b>		
<p>etanoli/abakaviiri</p> <p>(0,7 g/kg kerta-annos/600 mg kerta-annos)</p>	<p>abakaviiri: AUC ↑41 %</p> <p>etanoli: AUC ↔</p> <p>(alkoholidehydrogenaasin esto)</p>	Annosten muuttaminen ei tarpeen.

etanoli /lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
sorbitoliliuos (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ lamivudiini	lamivudiinioraaliliuoksen 300 mg kerta-annos lamivudiini: AUC ↓ 14 %, 32 %, 36 % C <sub>max</sub> ↓ 28 %, 52 %, 55 %	Jos mahdollista, Abacavir/Lamivudin Mylanin ja sorbitolia tai muita osmoottisia polyalkoholeja tai monosakkaridialkoholeja (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli, maltitoli) sisältävien lääkevalmisteiden pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti on vältettävä. Jos pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti ei voida välttää, on harkittava tiheämpää HIV-1-virusmäärän seuranta.

Lyhenteet: ↑ = suureneminen; ↓ = pieneminen; ↔ = ei merkitsevää muutosta; AUC = plasman lääkepitoisuus-aikakuvaajan alle jäävä pinta-ala; C<sub>max</sub> = 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 oleville naisille 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). Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän 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 1 000:ssa 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. Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän 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/Lamivudin Mylania, 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.

Yli 200:sta HIV:hen hoitoa saaneesta äiti–lapsi-parista saatujen tietojen perusteella lamivudiinin pitoisuudet HIV-hoitoa saaneiden äitien imetettyjen lasten seerumissa ovat hyvin pienet (< 4 % :n pitoisuus äidin seerumiin verrattuna) ja laskevat asteittain mittaamattomiin, kun imetetetyt pikkulapset saavuttavat 24 viikon iän. Abakaviirin ja lamivudiinin turvallisuudesta annettaessa alle 3 kuukauden ikäisille vauvoille ei ole saatavilla tietoja.

Suosittelaa, että välttääkseen HIV:n tarttumisen lapseen HIV-infektoituneet 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 abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän haittavaikutusprofiilia, kun arvioidaan potilaan kykyä ajaa autoa tai käyttää koneita.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmästä raportoidut haittavaikutukset olivat erillisten abakaviiri- ja lamivudiinivalmisteiden 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 esiintyvyyksiheksittään. 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  $< 1/10\ 000$ ).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Abakaviiri</b>	<b>Lamivudiini</b>
Veri ja imukudos		<i>melko harvinainen:</i> neutropenia ja anaemia (molemmat joskus vaikeita), trombosytopenia <i>hyvin harvinainen:</i> puhdas punasoluaplasia
Immuunijärjestelmä	<i>yleinen:</i> yliherkkyys	
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	<i>yleinen:</i> anoreksia	
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 kudos	<i>yleinen:</i> ihottuma (ilman systeemisiä oireita) <i>hyvin harvinainen:</i> erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen	<i>yleinen:</i> ihottuma, alopesia <i>harvinainen:</i> angioedeema

	epidermaalinen nekrolyysi	
Luusto, lihakset ja sidekudos		<i>yleinen:</i> artralgia, lihasvaivat <i>harvinainen:</i> rabdomyolyysi
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>	<b>Ihottuma</b> (yleensä makulopapulaarista ihottumaa tai nokkosihottumaa)
<i>Ruuansulatuskanava</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, artralgia, kohonneet kreatiiniinikinaasiarvot
<i>Urologia</i>	Kohonneet kreatiniiniarvot, munuaisten vajaatoiminta

Tähän yliherkkyysreaktioon liittyvät oireet pahenevat, jos hoitoa jatketaan, ja ne voivat olla hengenvaarallisia; 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

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).

#### *Maitohappoasidoosi*

Joitakin maitohappoasidoositapauksia, jotka ovat yleensä liittyneet 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 hypertriglyseridemiaa, hyperkolesterolemiaa, 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).

#### *Pediatriiset potilaat*

Päivittäisen kerta-annoksen käyttöä pediatriisille potilaille tukeva turvallisuustietokanta tulee ARROW-tutkimuksesta (COL105677), jossa 669 HIV-1-infektiota sairastavaa pediatriasta 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 pediatriasta tutkittavaa sai abakaviiria ja lamivudiinia kerran vuorokaudessa yhdistelmätablettina. Tutkittavilla lapsilla ei havaittu aikuisista poikkeavia turvallisuuteen liittyviä ongelmia annettaessa valmistetta kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia 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

## 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 käänteiskopioijan 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 polymeeraaseja 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 nukleosidianalogisten käänteiskopioijan estäjien (NRTI) didanosinin, emtrisitabiinin, stavudiinin, tenofovirin tai tsidovudiinin, ei-nukleosidisen käänteiskopioijan 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. Virusreplikaation 50 %:lla vaikuttava pitoisuus ( $EC_{50}$ ) tai kasvun 50-prosenttiseen estoon tarvittava pitoisuus ( $IC_{50}$ ) vaihtelivat virus- ja isäntäsolutyypeittäin.

Abakaviirin keskimääräinen  $EC_{50}$  HIV-1IIIB- 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 mononukleaarisoluuissa.



Hoidon alussa otettuja HIV-1-näytteitä potilailta, jotka eivät olleet saaneet antiviruseroitusta ja joilla ei ollut resistenssiin liittyviä aminohapposubstituutioita, tutkittiin joko monisyklitestillä (Virco Antivirogram<sup>TM</sup>) (n = 92 tutkimuksessa COL40263) tai kertasyklitestillä (Monogram Biosciences PhenoSense<sup>TM</sup>) (n = 138 tutkimuksessa ESS30009). Näissä tutkimuksissa abakaviirin EC<sub>50</sub>-arvojen mediaanit olivat 0,912 mikroM (jakauma 0,493–5,017 mikroM) ja 1,26 mikroM (jakauma 0,72–1,91 mikroM). Lamivudiinin EC<sub>50</sub>-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 antiretroviraalihoitoa ja joilla oli HIV-1-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 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 alatyypin C tai CRF\_AC, n = 13) olivat herkkiä abakaviirille (IC<sub>50</sub> < 2,5-kertainen) ja lamivudiinille (IC<sub>50</sub> < 3,0-kertainen), paitsi kaksi CRF02\_AG-näytettä, joiden abakaviiri-IC<sub>50</sub>-arvot olivat 2,9- ja 3,4-kertaiset. Tutkitut ryhmän O näytteet potilailta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiviruseroitusta, 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 genotyypimuutoksia RT-kodonialueella (kodonit M184V, K65R, L74V ja Y115). M184V-mutaation valikoituminen tapahtui ensin ja sai aikaan IC<sub>50</sub>-arvon kaksinkertaistumisen. Jatketut siirrostukset suurenevissa lääkkeitöisyyksissä 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 IC<sub>50</sub> on 0,24–0,6 mikroM, kun taas M184V:tä sisältävän HXB2:n IC<sub>50</sub> on > 100–500 mikroM.

### Antiviraalinen hoito genotyyppi-/fenotyypiresistenssin mukaan

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

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 %).

<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 aikanaisten genotyyppien lkm</b>	40 (100 %)	51 (100 %)2	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 tymidiinianalogeja 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

ilmaantumisesta 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 nukleosidiestäjiä ja ovat niille resistenttejä, on havaittu kliinisesti merkitsevää abakaviiriherkkyyden heikentymistä. Viiden sellaisen kliinisen tutkimuksen meta-analyysi, jossa 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 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 abakaviiri-resistenssin.

Alkutilanteen käänteiskopioijaentsyymimutaatio	viikko 4 (n = 166)		
	n	mediaani vRNA-muutos (log <sub>10</sub> kopioita/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 liittyy 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 lääkineinä raja-arvot, jotka ennakoivat, ovatko virukset herkkiä, osittain herkkiä vai resistenttejä. Arviot perustuvat joko suoraan herkkyyssääntelyyn 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. proteaasiinhibiittorien tai ei-nukleosidisten käänteiskopioijan estäjien välillä on epätodennäköistä.

### Kliininen kokemus

Kliininen kokemus abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän annosta kerran vuorokaudessa 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 yhdistelmän antoa kerran vuorokaudessa 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 annetun lamivudiinin 300 mg ja efavirensin 600 mg kanssa. Tulokset esitetään yhteenvedonomaaisesti alaryhmittäin alla olevassa taulukossa:

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

	<b>ABC x 1/vrk +3TC+EFV (n=384)</b>	<b>ABC x 2/vrk +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 RNA-luokka &lt; 50</b>	3/6 (50 %)	4/6 (67 %)
<b>lähtötilanteen RNA-luokka 50–100</b>	21/40 (53 %)	23/37 (62 %)
<b>lähtötilanteen RNA-luokka 101–200</b>	57/85 (67 %)	43/67 (64 %)
<b>lähtötilanteen RNA-luokka 201–350</b>	101/143 (71 %)	114/170 (67 %)
<b>lähtötilanteen RNA-luokka &gt; 350</b>	71/109 (65 %)	76/105 (72 %)
<b>HIV RNA väheni &gt; 1 tai &lt; 50 kopiota/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 %:n luottamusväli -8,4, 4,9). Näistä tuloksista voidaan päätellä 95 %:n luottamusvälillä, että

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

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

Joidenkin abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmällä tehtyjen vertailevien tutkimusten, ts. *HEAT*, *ACTG5202* ja *ASSERT*, tulokset ovat ristiriitaisia:

EPZ104057 (*HEAT*) oli satunnaistettu, plasebokontrolloitu, 96 viikkoa kestänyt kaksoissokkomonikeskustutkimus, jonka ensisijainen tarkoitus oli arvioida abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) ja tenofoviirin ja emtrisitabiinin yhdistelmän (TDF/FTC, 300 mg/200 mg) suhteellista tehoa, kun niitä molempia annettiin kerran vuorokaudessa lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän (LPV7r 800 mg/200 mg) kanssa HIV-infektioituneille potilaille, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä. Ensimmäinen tehokkuusanalyysi tehtiin viikolla 48, ja tutkimusta jatkettiin viikolle 96. Analyysi osoitti, että abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmä ei ollut huonompi (non-inferiority) kuin tenofoviirin ja emtrisitabiinin yhdistelmä. Tulokset on koottu alla olevaan taulukkoon:

#### **Virologinen vaste, plasman HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml**

#### **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 %:n luottamusväli -6,63, 7,40).

ACTG5202-tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, vertaileva monikeskustutkimus, jossa potilaat saivat abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmää tai emtrisitabiinin ja tenofoviirin yhdistelmää yhdessä avoimesti joko efavirensi- tai atatsanaviiri-ritonaviirihoiton 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 abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmään liittyi tilastollisesti merkitsevästi suurempi virologisen epäonnistumisen riski kuin emtrisitabiinin ja tenofoviirin yhdistelmään (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 %:n luottamusväli: 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 pieni, jatkoivat sokkoutettuina tutkimuksessa.

Pienen viruskuorman potilaiden tietojen analyysi ei osoittanut eroa peruslääkkeinä olevien nukleosidien välillä niiden potilaiden osuudessa, joilla lääkitys ei ollut menettänyt virologista tehoaan 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 %:n luottamusväli -7,5 %, 3,4 %)
- 87,4 % ABC/3TC vs 89,2 % TDF/FTC, kun kolmantena lääkkeenä efavirensi, ero hoitojen välillä -1,8 % (95 %:n luottamusväli -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 efavirensin 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 %:n luottamusväli: 2,2, 21,1).

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

Kahden tutkimuksen, CAL30001 ja ESS30008, tulokset osoittivat, että abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmä 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.

CAL30001-tutkimuksessa 182 aikaisemmin antiretroviraalista lääkitystä saanutta potilasta, joilla hoito oli epäonnistunut virologisesti, satunnaistettiin saamaan joko abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmää kerran vuorokaudessa tai 300 mg abakaviiria kahdesti vuorokaudessa ja 300 mg lamivudiinia kerran vuorokaudessa, molempia yhdessä tenofoviirin ja proteaasi-inhibiittorin tai ei-nukleosidisen käänteiskopioijan estäjän kanssa 48 viikon ajan. HIV-1-RNA:n määrät pienenivät yhtä paljon mitattuna keskimääräisellä AUC:llä, josta on vähennetty alkutilanteen arvo, mikä osoittaa, että abakaviirin ja

lamivudiinin yhdistelmää saanut 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 %:n 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.

ESS30008-tutkimuksessa 260 potilasta, jotka saavuttivat virologisen suppresion ensi linjan hoitomallilla, jossa oli 300 mg abakaviiria ja 150 mg lamivudiinia kahdesti vuorokaudessa ja proteaasi-inhibiittori tai ei-nukleosidinen käänteiskopioijan estäjä, satunnaistettiin joko jatkamaan tätä hoitomallia tai vaihtamaan abakaviiria ja lamivudiinia sisältävään yhdistelmävalmisteeseen yhdistettynä proteaasi-inhibiittoriin tai ei-nukleosidiseen käänteiskopioijan estäjään 48 viikon ajaksi. Tulokset viikon 48 kohdalla osoittavat, että abakaviiria ja lamivudiinia sisältävää yhdistelmävalmistetta saaneessa ryhmässä oli samanlainen (ei huonompi) virologinen tulos kuin ryhmässä, joka sai abakaviiria ja lamivudiinia; tulokset perustuivat niiden potilaiden suhteelliseen osuuteen, joilla HIV-1-RNA:n määrä oli  $< 50$  kopiota/ml (90 % ja 85 %, 95 %:n luottamusväli  $-2,7, 13,5$ ).

Myyntiluvan haltija ei ole selvittänyt abakaviirin ja lamivudiinin 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 hoitoon kuuluvien lääkkeiden määrän perusteella, ja herkkyydeltään alentuneita viruksia kuvattiin arvolla 0. Genotyyppiherkkyyssasteikkoja ei saatu kaikista potilaista lähtötilanteessa. CAL30001-tutkimuksen kerran vuorokaudessa ja kahdesti vuorokaudessa abakaviiria saavissa ryhmissä  $< 2$  tai  $\geq 2$  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.**

	ABC/3TC FDC x 1/vrk (n=94)				ABC x 2/vrk +3TC x 1/vrk (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 %)
tuntematon	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 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. Virusherkkyyssluokat määritettiin kunkin potilaan virusgenotyypille käyttäen ANRS 2009 HIV-1 -genotyypilääkeresistenssialgoritmia. 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 <sup>1</sup>				ABC x 2 /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 %)
<b>kaikki</b>	60/125 (48 %)	59/125 (47 %)	1/125 (< 1 %)	0	60/120 (50 %)

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

### *Pediatriset potilaat*

Hoito-ohjelmien vertailu kerran tai kahdesti vuorokaudessa annetun 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). Saatuaan abakaviiria ja lamivudiinia kahdesti vuorokaudessa 36 viikon ajan, 669 soveltuvaa tutkittavaa satunnaistettiin joko jatkamaan kahdesti vuorokaudessa hoito-ohjelmaa tai saamaan abakaviiria ja lamivudiinia kerran vuorokaudessa vähintään 96 viikon ajan. 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 abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmää 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 kynnyksarvot (< 200 kopiota/ml, < 400 kopiota/ml, < 1 000 kopiota/ml) olivat vertailukelpoisuusmarginaalin rajoissa. Valmistetta kerran vuorokaudessa ja kahdesti vuorokaudessa saaneiden ryhmien väliset alaryhmäkohtaiset heterogeenisyysanalyysit eivät osoittaneet sukupuolen, iän tai viruskuorman merkittävää vaikutusta satunnaistamisen aikaa. Analyysimenetelmästä riippumatta lopputulokset tukivat vertailukelpoisuutta (non-inferiority).

Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmää saaneilla 104 potilaalla (mukaan lukien 25–40 kg painavat potilaat) virusten määrän väheneminen oli samankaltaista.

## **5.2 Farmakokinetiikka**



Abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmätabletin on osoitettu olevan bioekvivalentti erikseen annettavien lamivudiinin ja abakaviirin kanssa. Tämä osoitettiin vaihtovuoroisessa kerta-annosbioekvivalenssitutkimuksessa, 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 annetun 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 mikrog/ml (28 %) ja keskimääräinen (CV)  $AUC_{\infty}$  on 11,95 mikrog.h/ml (21 %). Toistuvasti seitsemän vuorokauden ajan suun kautta kerran vuorokaudessa annetun 300 mg:n lamivudiiniannoksen jälkeen keskimääräinen (CV) vakaan tilan  $C_{max}$  on 2,04 mikrog/ml (26 %) ja keskimääräinen (CV)  $AUC_{24}$  on 8,87 mikrog.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-aivoesteen ja kulkeutuvat aivo-selkäydinnesteeseen (CSF). Tutkimusten mukaan abakaviirin CSF/AUC plasmassa -suhde on 30–44 %. Mitatut huippupitoisuudet ovat 9-kertaisia verrattuna abakaviirin IC50:een, joka oli 0,08 mikrog/ml tai 0,26 mikroM, 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 % 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 anto 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/Lamivudin Mylania 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 näytteenottoaika, 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 suurempia annettaessa 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 annettuna on osoitettu keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa (CNA30021 – ks. Kliininen kokemus).

### Erityispotilasryhmät

#### *Maksan vajaatoiminta*

Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän 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:n 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/Lamivudin Mylania 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 annosmuodoista, kun sitä annetaan lapsille. Pediatriset farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet, että samaa kokonaisvuorokausiannosta käytettäessä abakaviirin anto kerran tai kahdesti vuorokaudessa tuottaa samankaltaisen AUC<sub>24:n</sub> oraali- ja tablettiannosmuodoilla.

Lamivudiinin kokonaishyötyosuus (noin 58–66 %) oli pienempi ja vaihtelevampi alle 12-vuotiailla pediatriisilla potilailla. Tableteilla tehdyt pediatriset farmakokineettiset tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että samaa kokonaisvuorokausiannosta käytettäessä lamivudiinin anto 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 lymfomakokeessa. 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 annettua 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 suurinta 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. Systeemiset 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 toksisuus

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.

Hiirillä ja rotilla, jotka olivat saaneet abakaviiria kahden vuoden ajan, todettiin lievää sydän lihasrappeumaa. Systemiset altistukset olivat 7–24-kertaisia verrattuna oletettuihin systeemisiin altistuksiin ihmisellä. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty.

### Lisääntymistoksisuus

Eläimillä tehdyt lisääntymistoksisuutta koskevat 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, varhaisten sikiökuolemien ja kuolleena syntyneiden jälkeläisten määrien lisääntyminen. Tästä alkio-/sikiötoksisuudesta johtuen abakaviirin teratogeenisista ominaisuuksista ei voida tehdä johtopäätöksiä.

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

magnesiumstearaatti  
mikrokiteinen selluloosa  
krospovidoni (tyyppi A)  
povidoni (K-30)  
keltainen rautaoksidi (E172)

#### Tabletin kalvopäälly

hypromelloosi HPMC 2910 -3mPas  
hypromelloosi HPMC 2910 -6mPas  
titaanidioksidi (E171)  
makrogoli 400,  
polysorbaatti 80  
paranoranssialumiinilakka (E110).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25°C.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

30, 60 tai 90 tablettia läpinäkymättömässä valkoisessa (PVC/Aclar/A1 tai PVC/PVDC/A1) läpipainopakkauksessa, 30x1 tablettia läpinäkymättömässä valkoisessa perforoidussa (PVC/Aclar/A1) kerta-annos läpipainopakkauksessa ja 30 tablettia valkoisessa (HDPE) purkissa, jossa on lapsiturvallinen polypropeenisoljuri ja induktiokuumennuksella saumattu tiiviste. Purkeissa on aktiivihilipussi (100 cc) tai aktiivihilipussi ja hapensitoja (120 cc), jotka sitovat purkissa olevaa kosteutta.

Kerrannaispakkaus, jossa on 60 (2 x 30) tai 90 (3 x 30) tablettia läpinäkymättömässä valkoisessa (PVC/Aclar/A1 tai PVC/PVDC/A1) läpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Mylan AB  
Box 23033  
104 35 Tukholma  
Ruotsi

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

33010

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.10.2016

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.4.2018