VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kivexa 600 mg/300 mg tabletter, filmdrasjerte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg abakavir (som sulfat) og 300 mg lamivudin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: paraoransje (E110) 1,7 mg per tablett.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

Oransje, filmdrasjerte, modifiserte kapselformede tabletter, inngravert med GS FC2 på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kivexa er indisert som en del av antiretroviral kombinasjonsbehandling for behandling av humant immunsvikt-virus (HIV)-infeksjon hos voksne, ungdommer og barn som veier minst 25 kg (se pkt. 4.4 og 5.1).

Før oppstart av behandling med abakavir, bør screening for bærere av HLA-B*5701 allelet foretas på enhver HIV- smittet pasient uavhengig av etnisk opphav (se pkt. 4.4). Abakavir bør ikke brukes hos pasienter som er kjente bærere av HLA-B*5701 allelet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør forskrives av lege med erfaring i behandling av HIV-infeksjon.

<u>Dosering</u>

Voksne, ungdom og barn som veier minst 25 kg:

Anbefalt dose av Kivexa er 1 tablett daglig.

Barn som veier mindre enn 25 kg:

Siden tabletten har fast dosesammensetning, skal Kivexa ikke gis til barn som veier under 25 kg siden dosereduksjon ikke kan foretas.

Kivexa er en tablett med fast dosesammensetning, og skal ikke foreskrives til pasienter som behøver dosejustering. Separate legemidler av abakavir eller lamivudin er tilgjengelig i tilfeller hvor seponering eller dosejustering av et av de aktive virkestoffene er indisert. I disse tilfellene bør legen henvise til individuelle preparatomtaler for disse legemidlene.

Spesielle populasjoner

Eldre:
På det nåværende tidspunkt er det ingen farmakokinetiske data tilgjengelig for pasienter over 65 år. Forsiktighet tilrådes i denne aldersgruppen på grunn av aldersassosierte forandringer slik som redusert nyrefunksjon og endring i hematologiske parametre.

Nedsatt nyrefunksjon:
Det er ikke anbefalt å bruke Kivexa hos pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min siden nødvendig dosejustering ikke kan foretas (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon:
Abakavir er hovedsakelig metabolisert i leveren. Ingen kliniske data er tilgjengelig for pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, og bruken av Kivexa er derfor ikke anbefalt med mindre det vurderes som nødvendig. Hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 5-6) er det behov for grundig monitorering, inkludert monitorering av plasmanivået av abakavir om mulig (se pkt. 4.4 og 5.2

Pediatrisk populasjon:
Sikkerhet og effekt av Kivexa hos barn som veier mindre enn 25 kg, er ikke fastslått.

Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men det kan ikke gis noen doseringsanbefalinger.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.
Kivexa kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Se pkt. 4.4 og 4.8.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler og forsiktighetsregler som er relevante for abakavir og lamivudin er inkludert i dette avsnittet. Ingen ytterligere forsiktighetsregler eller advarsler er relevante for Kivexa.

Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

Overfølsomhetsreaksjoner (se også pkt. 4.8)

Abakavir er forbundet med en risiko for overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.8) kjennetegnet ved feber og/eller utslett med andre symptomer som indikerer involvering av flere organer. Overfølsomhetsreaksjoner er rapportert ved bruk av abakavir, hvor av noen har vært livstruende og i sjeldne tilfeller fatale, når de ikke har blitt hensiktsmessig behandlet.

Risikoen for overfølsomhetsreaksjoner ved bruk av abakavir er høyere hos pasienter som tester positivt for HLA-B*5701-allelet, men også pasienter som ikke bærer dette allelet, har utviklet denne overfølsomhetsreaksjonen.

Derfor skal følgende alltid overholdes:

- HLA-B*5701 status skal alltid avklares før behandlingen starter.

- Kivexa behandling skal aldri startes hos pasienter med en positiv HLA-B*5701 status, eller hos pasienter med en negativ HLA-B*5701 status som har hatt en mistenkt overfølsomhetsreaksjon under behandling med abakavir eller et tidligere behandlingsregime som inneholdt abakavir (f.eks. Ziagen, Trizivir, Triumeq).

- Dersom det mistenkes at pasienten har en overfølsomhetsreaksjon, **må Kivexa seponeres umiddelbart,** selv ved fravær av HLA-B*5701-allelet. Forsinket avbrudd i behandling med Kivexa etter utbruddet av overfølsomhet, kan resultere i en livstruende reaksjon.

- Etter at behandlingen med Kivexa er seponert på grunn av mistanke om en overfølsomhetsreaksjon, **må behandling med Kivexa eller andre legemidler som inneholder abakavir (f.eks. Ziagen, Trizivir, Triumeq) aldri gjenopptas**.

- Etter en mistenkt overfølsomhetsreaksjon overfor abakavir, kan gjenopptagelse av behandling med legemidler som inneholder abakavir, medføre at symptomene kommer raskt tilbake (i løpet av noen timer). Tilbakefallet er vanligvis alvorligere enn den innledende reaksjonen, og kan omfatte livstruende hypotensjon og død.

- For å unngå at pasienter som har opplevd en overfølsomhetsreaksjon starter opp igjen med abakavir, bør de bes om å kaste sine resterende Kivexa tabletter.

- **Klinisk beskrivelse av overfølsomhetsreaksjoner overfor abakavir**

Overfølsomhetsreaksjon overfor abakavir er godt karakterisert i kliniske studier og oppfølging etter markedsføring. Symptomene oppstod vanligvis i løpet av de første seks ukene (median tid til de oppstod var 11 dager) etter påbegynt behandling med abakavir, **selv om disse reaksjonene kan oppstå når som helst under behandlingen**.

Nesten alle overfølsomhetsreaksjoner på abakavir omfatter feber og/eller utslett. Andre tegn og symptomer som er observert som en del av en overfølsomhetsreaksjon overfor abakavir, er beskrevet nærmere under pkt. 4.8 (Beskrivelse av utvalgte bivirkninger), deriblant luftveissymptomer og gastrointestinale symptomer, som **kan føre til feildiagnostisering av en overfølsomhetsreaksjon som luftveissykdom (lungebetennelse, bronkitt, faryngitt) eller gastroenteritt.**
Symptomene som er relatert til denne overfølsomhetsreaksjonen, forverres ved fortsatt behandling og **kan bli livstruende**. Disse symptomene forsvinner vanligvis etter seponering av abakavir.

Livstruende reaksjoner har oppstått raskt, om enn sjeldent, etter gjenopptatt behandling med abakavir hos pasienter som hadde seponert behandlingen av andre grunner enn symptomer på overfølsomhet (se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger). For slike pasienter må gjenopptak av behandling med abakavir utføres et sted medisinsk assistanse er lett tilgjengelig.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for en behandlingseffekt, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for HIV behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Pankreatitt

Pankreatitt er rapportert, men en kausal sammenheng med lamivudin og abakavir er usikkert.

Risiko for virologisk svikt
- Trippelbehandling med nukleosidanaloger: En høy forekomst av virologisk svikt og tidlig resistensutvikling har vært rapportert når abakavir og lamivudin ble brukt i kombinasjon med tenofovirdisoproksilfumarat som én gang daglig doseringsregime.
- Risiko for virologisk svikt med Kivexa kan være høyere enn ved andre behandlingsalternativer (se pkt. 5.1).

Leversykdom

Sikkerheten og effekten av Kivexa har ikke blitt etablert hos pasienter med signifikant underliggende leversykdom. Kivexa er ikke anbefalt til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter med samtidig nedsatt leverfunksjon, inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt forekomst av abnormal leverfunksjon ved antiretroviral kombinasjonsbehandling, og må monitoreres etter standard praksis. Hvis det er tegn på forverring av leversykdom hos slike pasienter, må det vurderes opphold eller seponering av behandlingen.

Pasienter ko-infisert med kronisk hepatitt B eller C virus

Pasienter med kronisk hepatitt B eller C og som behandles med antiretroviral kombinasjonsterapi, har en økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Ved samtidig behandling med antivirale legemidler mot hepatitt B eller C, henvises det også til relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

Hvis lamivudin brukes samtidig i behandling av HIV og hepatitt B virus (HBV), finnes ytterligere informasjon om bruk av lamivudin i behandling av hepatitt B-infeksjon i prepratomtalen til legemidler som inneholder lamivudin som er indisert for behandling av HBV.

Dersom Kivexa seponeres hos pasienter ko-infisert med HBV, anbefales det periodisk monitorering av både leverfunksjonstester og markører for HBV replikasjon, ettersom seponering av lamivudin kan resultere i en akutt forverring av hepatitt (se preparatomtalen for et produkt legemidler som inneholder lamivudin som er indisert for behandling av HBV).

Da abakavir og ribavirin følger samme fosforyleringsvei, er det antatt en mulig interaksjon mellom disse legemidlene som kan føre til en reduksjon i fosforylerte metabolitter av ribavirin intracellulært. En mulig konsekvens av dette er redusert sannsynlighet for vedvarende virologisk respons (SVR) for hepatitt C (HCV) hos pasienter med HCV ko-infeksjon som behandles med pegylert interferon pluss RBV. Det er rapportert motsigende kliniske funn i litteraturen om koadministrering av abacavir og ribavirin. Noen data antyder at HIV/HCV ko-infiserte pasienter som får abacavirholdig antiretroviral behandling kan ha risiko for lavere responsrate overfor behandling med pegylert interferon/ribavirin. Forsiktighet må utvises ved samtidig administrering av disse legemidler som inneholder abakavir og ribavirin (se pkt. 4.5).

Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan påvirke mitokondriefunksjonen i varierende grad, noe som er mest tydelig med stavudin, didanosin og zidovudin. Det er rapportert mitokondriell dysfunksjon hos HIV-negative spedbarn eksponert *in utero* og/eller postnatalt for nukleosidanaloger. Disse behandles hovedsakelig med regimer som inneholder zidovudin. De viktigste bivirkningene som er rapportert, er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøytropeni) og metabolske forstyrrelser (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Disse bivirkningene har ofte vært forbigående. I sjeldne tilfeller har senere forekommende nevrologiske forstyrrelser blitt rapportert (hypertoni, kramper, unormal atferd). Om

slike nevrologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er for tiden ukjent. Disse funnene skal vurderes for alle barn eksponert for nukleos(t)idanaloger *in utero*, som presenterer alvorlige kliniske funn med ukjent etiologi, spesielt nevrologiske funn. Disse funnene påvirker ikke gjeldende nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling av gravide kvinner for å forhindre vertikal overføring av HIV.

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus-retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og Pneumocystis carinii pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom) er også rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart.

Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor CART. Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesproblemer.

Opportunistiske infeksjoner

Pasienter bør informeres om at Kivexa eller annen antiretroviral behandling ikke kurerer HIV-infeksjon og at de fremdeles kan utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner som følge av HIV-infeksjon. Pasientene bør derfor følges nøye av leger med erfaring i behandling av HIV-sykdom.

Myokardinfarkt

Observasjonsstudier har vist en forbindelse mellom myokardinfarkt og bruk av abakavir. De studerte har hovedsakelig vært pasienter tidligere behandlet med antiretrovirale legemidler. Data fra kliniske studier viste et begrenset antall tilfeller av myokardinfarkt og kunne ikke utelukke en liten økning i risiko. Samlet sett, viser data fra observasjonelle kohorts og randomiserte studier noe inkonsistens og kan verken bekrefte eller avkrefte en årsakssammenheng mellom akabavir behandling og risiko for myokardinfarkt. Det er per i dag ingen etablert biologisk mekanisme for å forklare den potensielle økningen i risiko. Når Kivexa forskrives, bør nødvendige forholdsregler tas for å prøve å redusere alle risikofaktorer som kan påvirkes (f.eks røyking, hypertensjon og hyperlipidemi).

Legemiddelinteraksjoner

Kivexa skal ikke tas sammen med andre legemidler som inneholder lamivudin eller legemidler som inneholder emtricabin.

En kombinasjon av lamivudin og kladribin er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Hjelpestoffer

Kivexa inneholder azofargestoffet paraoransje, som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kivexa inneholder abakavir og lamivudin. Derfor er enhver interaksjon som identifiseres individuelt for disse relevante for Kivexa. Kliniske studier har vist at det ikke er noen klinisk signifikante interaksjoner mellom abakavir og lamivudin.

Abakavir metaboliseres via UDP-glukuronyl transferase(UGT)-enzymer og alkohol dehydrogenase; samtidig administrering av indusere eller inhibitorer av UGT-enzymer eller forbindelser som elimineres via alkohol dehydrogenase kan endre eksponeringen av abakavir. Lamivudin utskilles renalt. Aktiv renal sekresjon av lamivudin i urin skjer via organiske kationtransportører (OCT); samtidig administrasjon av lamivudin og OCT-inhibitorer kan øke eksponeringen av lamivudin.

Abakavir og lamivudin metaboliseres i ubetydelig grad av cytokrom P_{450} enzymer (slik som CYP 3A4, CYP 2C9 eller CYP 2D6), og de verken inhiberer eller induserer dette enzymsystemet. Det er derfor liten risiko for interaksjoner med antiretrovirale proteasehemmere, ikke-nukleosider og andre legemidler som metaboliseres av de viktigste P_{450} -enzymene.

Kivexa skal ikke tas sammen med andre legemidler som inneholder lamivudin (se pkt. 4.4).

Listen nedenfor skal ikke anses som komplett, men er representativ for de legemiddelgruppene som er studert.

Legemidler etter terapiområde	Gjennomsnittlig (geometrisk) endring i AUC (%) ved interaksjon (Mulig mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrasjon
ANTIRETROVIRALE LEGEMIDLER		
Didanosin/Abakavir	Interaksjon er ikke studert.	Ingen dosejustering nødvendig.
Didanosin/Lamivudin	Interaksjon er ikke studert.	
Zidovudin/Abakavir	Interaksjon er ikke studert.	
Zidovudin/Lamivudin Zidovudin 300 mg enkeltdose Lamivudin 150 mg enkeltdose	Lamivudin: AUC ↔ Zidovudin : AUC ↔	
Emtricitabin/Lamivudin	Interaksjon er ikke studert.	På grunn av likheter, bør Kivexa ikke brukes i kombinasjon med andre cytidin analoger, slik som emtricitabin.
ANTIINFEKTIVA		
Trimetoprim/sulfametoksazol (Kotrimoksazol)/Abakavir	Interaksjon er ikke studert.	Ingen dosejustering av Kivexa nødvendig. Når samtidig administrasjon av kotrimoksazol er nødvendig, må pasienten monitoreres klinisk. Høye doser av trimetoprim/sulfametoksazol til behandling av *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) og toksoplasmose har ikke blitt undersøkt, og bør unngås.
Trimetoprim/sulfametoksazol (Kotrimoksazol)/Lamivudin (160 mg/800 mg en gang daglig i 5 dager/300 mg enkeltdose)	Lamivudin: AUC ↑40 % Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoksazol: AUC ↔ (inhibering av organisk kationtransportør)	
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifampicin/Abakavir	Interaksjon er ikke studert. Mulighet for en liten reduksjon i plasmakonsentrasjon av abakavir grunnet induksjon av UGT.	Ikke tilstrekkelig data for å anbefale dosejustering.
Rifampicin/Lamivudin	Interaksjon er ikke studert.	
ANTIEPILEPTIKA		
Fenobarbital/Abakavir	Interaksjon er ikke studert. Mulighet for en liten reduksjon i plasmakonsentrasjon av abakavir grunnet induksjon av UGT.	Ikke tilstrekkelig data for å anbefale dosejustering.
Fenobarbital/Lamivudin	Interaksjon er ikke studert.	

Legemidler etter terapiområde	Gjennomsnittlig (geometrisk) endring i AUC (%) ved interaksjon (Mulig mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrasjon
Fenytoin/Abakavir	Interaksjon er ikke studert. Mulighet for en liten reduksjon i plasmakonsentrasjon av abakavir grunnet induksjon av UGT.	Ikke tilstrekkelig data for å anbefale dosejustering. Monitorer fenytoinkonsentrasjoner.
Fenytoin/Lamivudin	Interaksjon er ikke studert.	
ANTIHISTAMINER (HISTAMIN H2-RESEPTORANTAGONISTER)		
Ranitidin/Abakavir	Interaksjon er ikke studert.	Ingen dosejustering nødvendig.
Ranitidin/Lamivudin	Interaksjon er ikke studert. Klinisk signifikant interaksjon ikke sannsynlig. Ranitidin elimineres kun delvist via renalt organisk kationtransportsystem.	
Cimetidin/Abakavir	Interaksjon er ikke studert.	Ingen dosejustering nødvendig.
Cimetidin/Lamivudin	Interaksjon er ikke studert. Klinisk signifikant interaksjon ikke sannsynlig. Cimetidin elimineres kun delvist via renalt organisk kationtransportsystem.	
CYTOTOKSIKA		
Kladribin/lamivudin	Interaksjon er ikke studert. *In vitro* lamivudin hemmer den intracelluære fosforyleringen av kladribin og kan medføre en mulig risiko for effekttap av kladribin hvis disse legemidlene kombineres klinisk. Enkelte kliniske funn støtter også en mulig interaksjon mellom lamivudin og kladribin.	Samtidig bruk av lamivudin og kladribin er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
OPIOIDER		
Metadon/Abakavir (40-90 mg en gang daglig i 14 dager/600 mg enkeltdose, deretter 600 mg to ganger daglig i 14 dager)	Abakavir: AUC ↔ C_{max} ↓35 % Metadon: CL/F ↑22 %	Ingen dosejustering av Kivexa nødvendig. Dosejustering av metadon er ikke sannsynlig hos flesteparten av pasientene; men det kan være nødvendig å retitrere metadon hos enkelte pasienter.
Metadon/Lamivudin	Interaksjon er ikke studert.	

Legemidler etter terapiområde	Gjennomsnittlig (geometrisk) endring i AUC (%) ved interaksjon (Mulig mekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrasjon
RETINOIDER		
Retinoidforbindelser (f.eks. isotretinoin)/Abakavir	Interaksjon er ikke studert. Mulighet for interaksjon på grunn av samme eliminasjonsvei via alkoholdehydrogenase.	Ikke tilstrekkelig data for å anbefale dosejustering.
Retinoidforbindelser (f.eks. isotretinoin)/Lamivudin Ingen interaksjonsstudier	Interaksjon er ikke studert.	
ANTIVIRALE MIDLER		
Ribavirin/abakavir	Interaksjon er ikke studert. Teoretisk mulighet for å redusere intracellulære fosforylerte metabolitter.	Forsiktighet må utvises når begge legemidlene administreres samtidig. (se pkt. 4.4)
ØVRIGE		
Etanol/Abakavir (0,7 g/kg enkeltdose/600 mg enkeltdose)	Abacavir: AUC ↑41 % Ethanol: AUC ↔ (Inhibering av alkoholdehydrogenase)	Ingen dosejustering nødvendig.
Etanol/Lamivudin	Ingen interaksjonsstudier.	

Forkortelser: ↑ = økning; ↓.= reduksjon; ↔ = ingen signifikant forandring; AUC = areal under plasmakonsentrasjon-tidskurven; C_{max} = maksimal observert konsentrasjon; CL/F = tilsynelatende oral clearance

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier er bare utført med voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Ved oppstart av behandling av HIV-infeksjon med antiretrovirale legemidler hos gravide kvinner, og dermed reduksjon i risikoen for vertikal transmisjon av HIV til det nyfødte barnet, skal, som en generell regel, data fra dyrestudier tas i betraktning i tillegg til klinisk erfaring hos gravide kvinner.

I dyrestudier med abakavir er det vist toksisitet for embryoet under utvikling og fosteret hos rotter, men ikke hos kaniner. Dyrestudier med lamivudin viste en økning i tidlig embryo død hos kaniner men ikke hos rotter (se pkt. 5.3). Virkestoffene i Kivexa kan hemme cellulær DNA-replikasjonen, og abakavir har vist å være karsinogen i dyrestudier (se pkt. 5.3). Det er ukjent hvor klinisk relevante disse funnene er. Overføring av abakavir og lamivudin via placenta har blitt sett hos mennesker hos mennesker.

Data fra gravide kvinner behandlet med abakavir, mer enn 800 utfall etter eksponeringer i første trimester og mer enn 1000 utfall etter eksponering i andre og tredje trimester av graviditeten, indikerer ikke potensiale for misdannelser eller føtal/neonatal-toksisitet. Data fra gravide kvinner behandlet med lamivudin, mer enn 1000 utfall etter eksponeringer i første trimester og mer enn 1000 utfall etter eksponering i andre og tredje trimester av graviditeten, indikerer ikke potensiale for misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet. Det er ingen data fra bruk av Kivexa under graviditet, men risiko for medfødte misdannelser hos mennesker er ikke sannsynlig basert på disse dataene.

Hvis pasienter som samtidig er smittet med hepatitt og behandles med legemidler inneholdende lamivudin, slik som Kivexa, blir gravide, skal det tas hensyn til muligheten for tilbakefall av hepatitt ved seponering av lamivudin.

Mitokondriell dysfunksjon
Nukleosid- og nukleotidanaloger har *in vitro* og *in vivo* blitt vist å forårsake mitokondriell skade i ulik grad. Det har vært rapportert mitokondriell dysfunksjon hos HIV-negative spedbarn som ble eksponert *in utero* og/eller post-natalt for nukleosidanaloger (se pkt. 4.4).

Amming

Abakavir og dets metabolitter utskilles i melken til diegivende rotter. Abakavir utskilles også i morsmelk hos mennesker.

Basert på mer enn 200 mor/barn par behandlet for HIV, var serumkonsentrasjonene av lamivudin hos diende spedbarn med mødre behandlet for HIV svært lave (< 4 % av morens serumkonsentrasjoner) og med en gradvis nedgang til udetekterbare nivåer til spedbarna når 24 ukers alder. Det finnes ingen tilgjengelige data angående sikkerhet ved bruk av abakavir og lamivudin hos spedbarn yngre enn 3 måneder.

Det anbefales at mødre infisert med HIV ikke under noen omstendigheter ammer sine spedbarn, for å unngå overføring av HIV.

Fertilitet

Dyrestudier viste at verken abakavir eller lamivudin hadde noen effekt på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasientens kliniske status og bivirkningsprofilen for Kivexa bør tas i betraktning når man vurderer pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene som er rapportert for Kivexa er i overenstemmelse med de kjente sikkerhetsprofilene for abakavir og lamivudin når de blir gitt som separate legemidler. For mange av bivirkningene er det usikkert hvorvidt de er relatert til det aktive virkestoffet, det brede spekteret av andre legemidler som brukes i behandling av HIV infeksjon eller om de er et resultat av den underliggende sykdomsprosessen.

Mange av bivirkningene som er oppgitt i tabellen nedenfor, er vanlige (kvalme, oppkast, diaré, feber, letargi, utslett) hos pasienter med abakavir-overfølsomhet. Pasienter med noen av disse symptomene bør derfor undersøkes nøye med tanke på slik overfølsomhet (se pkt. 4.4). Svært sjeldne tilfeller av erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse er rapportert når abakavir-overfølsomhet ikke kunne utelukkes. I slike tilfeller bør legemidler som inneholder abakavir, seponeres permanent.

Bivirkningstabell

Bivirkningene der det anses som en mulighet for at de kan være relatert til abakavir eller lamivudin er listet opp nedenfor etter kroppssystem, organ klassifisering og absolutt frekvens. Forekomsten er definert som svært vanlige (>1/10), vanlige (>1/100 til <1/10), mindre vanlige (>1/1000 til <1/100), sjeldne (>1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000).

Kroppsystem	Abakavir	Lamivudin
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		*Mindre vanlige:* Nøytropeni og anemi (begge i noen tilfeller alvorlig), trombocytopeni *Svært sjeldne:* Aplasi av kun røde blodlegemer
Forstyrrelser i immunsystemet	*Vanlige*: Hypersensitivitet	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	*Vanlige:* Anoreksi. *Svært sjeldne:* Laktacidose.	*Svært sjeldne:* Laktacidose.
Nevrologiske sykdommer	*Vanlige:* Hodepine.	*Vanlige:* Hodepine, insomni. *Svært sjeldne:* Tilfeller av perifer neuropati (eller parestesi) har blitt rapportert
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		*Vanlige:* Hoste, nesesymptomer
Gastrointestinale sykdommer	*Vanlige:* Kvalme, oppkast, diaré. *Sjeldne:* Pankreatitt har blitt rapportert, men en kausal sammenheng med abakavirbehandling er usikkert.	*Vanlige:* Kvalme, oppkast, magesmerter eller kramper, diaré *Sjeldne:* Økning i serum amylase. Tilfeller av pankreatitt har blitt rapportert
Sykdommer i lever og galleveier		*Mindre vanlige:* Forbigående økning i leverenzymer (ASAT, ALAT), *Sjeldne:* Hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	*Vanlige:* Utslett (uten systemiske symptomer). *Svært sjeldne:* Mangeformet erytem, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.	*Vanlige:* Utslett, alopesi *Sjeldne:* Angoiødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		*Vanlige:* Artralgi, muskelsykdommer *Sjeldne:* Rabdomyolyse
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet	*Vanlige:* Feber, letargi, tretthet.	*Vanlige:* Tretthet, utilpasshet, feber

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhet for abakavir
Tegn og symptomer på denne overfølsomhetsreaksjonen er oppgitt nedenfor. Disse symptomene er identifisert enten i kliniske studier eller under overvåking etter markedsføring. Bivirkninger rapportert hos **minst 10 %** av pasientene som hadde en overfølsomhetsreaksjon, er i fet tekst.

Nesten alle pasienter som utvikler overfølsomhetsreaksjoner vil få feber og/eller utslett (vanligvis makulopapulært eller urticaria-lignende utslett) som del av syndromet. Reaksjonene har imidlertid forekommet uten utslett eller feber. Andre nøkkelsymptomer omfatter gastrointestinale symptomer, luftveissymptomer eller konstitusjonelle symptomer som letargi og utilpasshet.

Hud	**Utslett** (vanligvis makulopapulært eller urticaria-lignende)
Gastrointestinalkanalen	**Kvalme, oppkast, diaré, abdominal smerte**, munnsår
Luftveiene	**Dyspné, hoste**, sår hals, adult respiratory distress syndrome (ARDS), respirasjonssvikt
Diverse	**Feber, letargi, utilpasshet**, ødem, lymfadenopati, hypotensjon, konjunktivitt, anafylakse
Nevrologisk/Psykiatrisk	**Hodepine**, parestesi
Hematologisk	Lymfopeni
Lever/bukspyttkjertel	**Økte leverfunksjonsverdier,** hepatitt, leversvikt
Skjelettmuskulatur	**Myalgi**, i sjeldne tilfeller myolyse, artralgi, forhøyet kreatinfosfokinase
Urologi	Forhøyet kreatinin, nyresvikt

Symptomer relatert til denne overfølsomhetsreaksjonen forverres ved fortsatt behandling og kan bli livstruende, i sjeldne tilfeller har den vært fatal.

Gjenoppstartet behandling med abakavir etter en overfølsomhetsreaksjon på abakavir, fører til at symptomene kommer raskt tilbake (i løpet av noen timer). Tilbakefall av denne overfølsomhetsreaksjonen er vanligvis alvorligere enn ved første opptreden og kan innebære livstruende hypotensjon og død. Tilsvarende reaksjoner har også i sjeldne tilfeller oppstått etter gjenopptatt behandling med abakavir hos pasienter som hadde bare ett av nøkkelsymptomene på overfølsomhet (se ovenfor) før abakavir ble seponert, og er i svært sjeldne tilfeller også sett hos pasienter som har gjenopptatt behandling uten foregående symptomer på en overfølsomhetsreaksjon (dvs. pasienter som tidligere har vært ansett som abakavirtolerante).

Metabolske parametre
Kroppsvekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Immunt reaktiveringssyndrom
Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom) er også rapportert. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Osteonekrose
Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksponering overfor CART. Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsdokumentasjonen som støtter en gang daglig dosering hos pediatriske pasienter kommer fra ARROW-studien (COL105677) hvor 669 HIV-infiserte pediatriske pasienter (i alderen 12 måneder til ≤17 år) fikk abakavir og lamivudin enten en eller to ganger daglig (se pkt. 5.1). I denne populasjonen var det 104 pediatriske pasienter med HIV-1 infeksjon som veide minst 25 kg som fikk abakavir og lamivudin som Kivexa en gang daglig. Ingen ytterligere sikkerhetsrelaterte hendelser har blitt sett hos pediatriske pasienter som ble dosert en eller to ganger daglig sammenlignet med voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ingen spesifikke symptomer eller tegn har blitt identifisert etter akutt overdose med abakavir eller lamivudin, bortsett fra de som er listet opp som bivirkninger.

Ved overdosering bør pasienten overvåkes for tegn på forgiftning (se pkt. 4.8), og standard støttebehandling bør igangsettes ved behov. Siden lamivudin er dialyserbar, kan kontinuerlig hemodialyse forsøkes i behandling av overdosering, men dette er ikke undersøkt. Det er ikke kjent om abakavir kan fjernes ved peritoneal dialyse eller hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler for systemisk bruk, antivirale midler for behandling av HIV-infeksjoner, kombinasjoner. ATC-kode: J05AR02

Virkningsmekanisme: Abakavir og lamivudin er nukleosid reverstranskriptasehemmere (NRTIer), og potente, selektive hemmere av HIV-1 og HIV-2 (LAV2 og EHO) replikasjon. Både abakavir og lamivudin metaboliseres sekvensielt av intracellulære kinaser til de respektive 5´-trifosfatene (TP), som er de aktive enhetene. Lamivudin-TP og karbovir-TP (den aktive trifosfatformen av abakavir) er substrater for og konkurrerende hemmere av HIV-reverstranskriptase (RT). Deres antivirale aktivitet er hovedsakelig inkorporering av den monofosfate formen i den virale DNA-kjeden, som resulterer i kjedeterminering. Trifosfatene av abakavir og lamivudin viser signifikant lavere affinitet for vertcellens DNA-polymeraser.

Det er ikke sett antagonistiske effekter *in vitro* mellom lamivudin og andre antiretrovirale legemidler (testede legemidler: didanosin, nevirapin og zidovudin). Det var ingen antagonistiske effekt på den antivirale aktiviteten til abakavir i cellekultur når abakavir ble gitt i kombinasjon med nukleosid reverstranskriptasehemmerene (NRTIs) didanosin, emtricitabin, stavudin, tenofovir eller zidovudin, ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer (NNRTI) nevirapin, eller proteasehemmer (PI) amprenavir.

Antiviral aktivitet in vitro

Det er vist at både abakavir og lamivudin inhiberer replikasjon av laboratoriestammer og kliniske isolater av HIV i en rekke celletyper, inkludert transformerte T-cellelinjer, linjer fra monocytt/makrofager og primærkulturer av aktiverte perifere blodlymfocytter (PBLer) og monocytt/makrofager. Den konsentrasjon av legemidlet nødvendig for å påvirke virusreplikasjon med 50 % (EC_{50}) eller 50 % inhibitorisk konsentrasjon (IC_{50}) varierte i henhold til virus og type vertscelle.

Gjennomsnittlig EC_{50} av abakavir mot laboratoriestammer av HIV-1IIIB og HIV-1HXB2 varierte fra 1,4-5,8 mikroM. Median eller gjennomsnittlig EC_{50}-verdier av lamivudin mot laboratoriestammer av HIV-I varierte fra 0,007-2,3 mikroM. Gjennomsnittlig EC_{50} mot laboratoriestammer av HIV-2 (LAV2 og EHO) varierte fra 1,57-7,5 mikroM for abakavir, og fra 0,16-0,51 mikroM for lamivudin.

EC_{50}-verdiene av abakavir mot HIV-1 Gruppe M subtyper (A-G) varierte fra 0,002-1,179 mikroM, mot Gruppe O fra 0,022-1,21 mikroM, og mot HIV-2 isolater fra 0,024-0,49 mikroM. For lamovudin varierte EC_{50}-verdiene mot HIV-I subtyper (A-G) fra 0,001-0,170 mikroM, mot Gruppe O fra 0,030-0,160 mikroM, og mot HIV-2 isolater fra 0,002-0,120 mikroM i mononukleære celler fra perifert blod.

HIV-1-prøver ved baseline fra terapi-naive personer uten aminosyresubstitusjon assosiert med *resistens* har blitt evaluert ved bruk av enten multi-syklus Virco Antivirogram™ analyser (n=92 fra COL40263) eller enkelt-syklus Monogram Biosciences PhenoSense™ analyser (n=138 fra ESS30009). Disse resulterte i median EC_{50}-verdier på henholdsvis 0,912 mikroM (varierte fra 0,493-5,017 mikroM) og 1,26 mikroM (varierte fra 0,72-1,91 mikroM) for abakavir og median EC_{50}-verdier på henholdsvis 0,429 mikroM (varierte fra 0,200-2,007 mikroM) og 2,38 mikroM (1,37-3,68 mikroM) for lamivudin.

Fenotypiske følsomhetsanalyser av kliniske isolater fra antiretroviral-naive pasienter med HIV-1 Gruppe M non-subtype B i tre studier har hver rapportert at alle virusene var totalt følsomme for både abakavir og lamivudin. Disse inkluderte en studie av 104 isolater som inkluderte subtype A og A1 (n=26), C (n=1), D(n=66) og de sirkulerende rekombinante formene (CRFer) AD (n=9), CD (n=1), og en kompleks inter-subtype rekombinant cpx (n=1), en annen studie av 18 isolater inkludert subtype G (n=14) og CRF_AG (n=4) fra Nigeria, og en tredje studie av seks isolater (n=4 CRF_AG, n=1 A og n=1 ikke avklart) fra Abidjan (Elfenbenskysten).

HIV-1 isolater (CRF01_AE, n=12, CRF02_AG, n=12, og subtype C eller CRF_AC, n=13) fra 37 ubehandlede pasienter i Afrika og Asia var følsomme for abakavir (IC_{50} < 2,5-ganger endring), og lamivudin (IC_{50} < 3,0-ganger endring) unntatt for to CRF02_AG isolater med endringer på 2,9 og 3,4 ganger for abakavir. Gruppe O isolater fra antiretroviral-naive pasienter testet for lamivudin-aktvitet var svært sensitive.

Kombinasjon av abakavir og lamivudin har demonstrert antiviral aktivitet i cellekulturer mot non-subtype B-isolater og HIV-2-isolater med ekvivalent antiretroviral aktivitet som for subtype B-isolater.

Resistens

In vivo resistens

Abakavir-resistente isolater av HIV-1 har blitt selektert *in vitro* i villtype-stammer av HIV-1 (HXB2), og er assosiert med spesifikke genotypiske endringer i RT-kodonregionen (kodon M184V, K65R, L74V og Y115). Seleksjon for M184V-mutasjonen forekom først, og resulterte i en dobling i IC_{50}. Kontinuerlig tilførsel av legemidlet i økende konsentrasjoner resulterte i seleksjon av dobbel RT-mutanter 65R/184V og 74V/184V eller trippel RT-mutant 74V/115Y/184V. To mutasjoner ga en 7-8 ganger endring i følsomhet for abakavir, og kombinasjon av tre mutasjoner var nødvendig for å gi mer enn 8 ganger endring i følsomhet. Tilførsel av et zidovudin-resistent klinisk isolat RTMC resulterte også i seleksjon for 184V-mutasjonen.

HIV-1 resistens overfor lamivudin involverer utviklingen av en M184I eller, mer vanlig, M184V aminosyreforandring nær det aktive området av den virale RT. Tilførsel av HIV-1 (HXB2) i nærvær av økende konsentrasjoner av 3TC resulterte i høye nivåer (> 100 til > 500 ganger) av lamivudin-resistente virus, og RT M184I- eller V-mutasjonen er raskt selektert. IC_{50} for vill-type HXB2 er 0,24-0,60 mikroM, mens IC_{50} for M184V inneholdende HXB2 er > 100 til 500 mikroM.
Antiviral behandling i henhold til genotypisk/fenotypisk resistens.

Antiviral behandling i henhold til genotypisk/fenotypisk resistens

Resistens in vivo (terapi-naive pasienter

M184V eller M184I variantene oppstår hos HIV-1 infiserte pasienter som har fått antiretroviral behandling inneholdende lamivudin.

Isolater fra de fleste pasientene som fikk virologisk svikt med et regime som inneholdt abakavir i pivotale kliniske studier viste enten ingen nukleosid reverstranskriptasehemmer-relaterte endringer fra baseline (45 %), eller kun M184V eller M184I seleksjon (45 %). Den samlede seleksjonsfrekvensen for M184V eller M184I var høy (54 %), og seleksjonen av L74V (5 %), K65R (1 %) og Y115F (1 %) var mindre vanlig (se tabell nedenfor). Inklusjonen av zidovudin i regimet har vist å redusere forekomsten av L74V og K65R seleksjon ved tilstedeværelse av abakavir (med zidovudin: 0/40, uten zidovudin: 15/192, 8 %).

Behandling	**Abakavir + Combivir[1]**	**Abakavir + lamivudin + Ikke-nukleoside Reverstranskriptase-hemmere**	**Abakavir + lamivudin + proteasehemmer (eller proteasehemmer/ ritonavir)**	**Totalt**
Antall personer	282	1094	909	2285
Antall virologisk svikt	43	90	158	306
Antall genotyper i behandling	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 %)
TAMer[3]	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1. Combivir er en fast dosekombinasjon av lamivudin og zidovudin
2. Inkluderer 3 ikke-virologisk svikt og 4 ubekreftede virologisk svikt
3. Antall personer med ≥1 tymidinanalog mutasjon (TAM).

Tymidinanaloge mutasjoner kan bli selektert når tymidinanaloger er forbundet med abakavir. I en meta-analyse av 6 kliniske studier ble ikke tymidinanaloge mutasjoner selektert ved regimer som inneholdt abakavir uten zidovudin (0/127), men ble selektert ved regimer som inneholdt abakavir og tymidinanalogen zidovudin (22/86, 26 %).

Resistens in vivo (pasienter som tidligere har fått behandling)

M184V eller M184I variantene oppstår hos HIV-1 infiserte pasienter som har fått antiretroviral behandling som inneholdt lamivudin, og gir høy grad av lamivudinresistens. *In vitro* data antyder at å fortsette med lamivudin i antiretroviralt regime til tross for utviklingen av M184V kan gi gjenværende antiretroviral aktivitet (trolig ved nedsatt replikasjonskapasitet, såkalt viral fitness). Den kliniske relevansen av disse funnene er ikke etablert. De kliniske dataene som er tilgjengelige er riktignok svært begrensede, og utelukker enhver pålitelig konklusjon på feltet. Under alle omstendigheter bør initiering med følsomme nukleosid reverstranskriptasehemmere alltid foretrekkes fremfor å beholde behandling med lamivudin. Fortsatt behandling med lamivudin til tross for tilsynekomst av M184V mutasjon bør derfor kun vurderes i tilfeller der ingen andre aktive nukleosid reverstranskriptasehemmere er tilgjengelige.

Klinisk signifikant reduksjon i abakavirfølsomhet har blitt vist i kliniske isolater fra pasienter med ukontrollert virusreplikasjon, som tidligere har blitt behandlet med og som er resistente overfor andre nukleosidhemmere. I en meta-analyse av 5 kliniske studier med 166 personer der abakavir ble lagt til for å intensivere behandlingen, hadde 123 (74 %) M184V/I, 50 (30 %) hadde T215Y/F, 45 (27 %) hadde M41L, 30 (18 %) hadde K70R og 25 (15 %) hadde D67N. K65R var fraværende og L74V og Y115F var mindre vanlig (≤3 %). Logistisk regresjonsmodellering av den forutsigende verdien for genotype (justert for baseline plasma HIV-1RNA [vRNA], CD4+ celletall, antall og varighet av tidligere antiretrovirale behandlinger) viste at forekomsten av 3 eller flere mutasjoner assosiert med resistens overfor nukleosid reverstranskriptasehemmere var forbundet med redusert respons ved uke 4 (p=0,015), eller 4 eller flere mutasjoner ved median uke 24 (p≤0,012). I tillegg gir innsettingen av kompleks ved posisjon 69 eller mutasjonen Q151M, oftest funnet i kombinasjon med A62V, V75I, F77L og F116Y, høy grad av abakavirresistens.

Baseline revers transkriptase mutasjon	**Uke 4 (n = 166)**		
	n	**Median endring vRNA (log_{10} c/ml)**	**Prosent med <400 kopier/ml vRNA**
Ingen	15	-0,96	40 %
M184V alene	75	-0,74	64 %
Enhver NRTI mutasjon	82	-0,72	65 %
2 vilkårlige NRTI-assosierte mutasjoner	22	-0,82	32 %
3 vilkårlige NRTI-assosierte mutasjoner	19	-0,30	5 %
4 eller flere NRTI-assosierte mutasjoner	28	-0,07	11 %

Fenotypisk resistens og kryssresistens

Fenotypisk resistens mot abakavir krever M184V med minst en annen abakavir-selektert mutasjon, eller M184V med flere tymidinanaloge mutasjoner. Fenotypisk kryssresistens mot andre nukleosid reverstranskriptasehemmere med M184V eller M184I mutasjon alene er begrenset. Zidovudin, didanosin, stavudin og tenofovir beholder sine antiretrovirale aktiviteter mot slike HIV-1 varianter. Tilstedeværelse av M184V med K65R fører til kryssresistens mellom abakavir, tenofovir, didanosin og lamivudin, og M184V med L74V fører til kryssresistens mellom abakavir, didanosin og lamivudin. Tilstedeværelse av M184V med Y115F fører til kryssresistens mellom abakavir og lamivudin. Lett tilgjengelige algoritmer til fortolkning av genotypisk legemiddelresistens og kommersielt tilgjengelige følsomhetstester har etablert kliniske cut-off punkter for redusert aktivitet av abakavir og lamivudin som separate legemidler som forutsier følsomhet, delvis følsomhet eller resistens, basert på enten direkte måling av følsomhet, eller ved beregning av HIV-1-resistent fenotype fra viral genotype. Disse nåværende anbefalte resistens-algoritmer kan brukes som veiledning i hensiktsmessig bruk av abakavir og lamivudin.

Det er sannsynligvis ingen kryssresistens mellom abakavir eller lamivudin og andre antiretrovirale legemiddelgrupper som for eksempel proteasehemmere eller ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere.

Klinisk erfaring

Klinisk erfaring med kombinasjon av abakavir og lamivudin som et én-gang daglig regime, er hovedsakelig basert på fire studier med terapi-naive personer. CNA30021, EPZ104057 (HEAT-studien), ACTG5202, og CNA109586 (ASSERT-studien) og to studier med pasienter som tidligere har fått behandling, CAL30001 og ESS30008.

Terapi-naive pasienter

Kombinasjonen av abakavir og lamivudin gitt som én gang daglig doseringsregime er støttet av en 48 ukers multi-senter, dobbelblind, kontrollert studie (CNA30021) av 770 HIV-infiserte voksne som tidligere ikke har fått antiretroviral behandling. Dette var først og fremst asymptomatiske HIV-infiserte pasienter (CDC stadium A). De ble randomisert til å få enten abakavir (ABC) 600 mg én gang daglig eller 300 mg to ganger daglig, i kombinasjon med lamivudin 300 mg én gang daglig og efavirenz 600 mg én gang daglig. Resultatene er sammenfattet ut fra subgrupper i tabellen nedenfor:

Effektresultater ved Uke 48 i CNA30021 per baseline kategori for HIV-1 RNA og CD4 (ITTe TLOVR ART naive forsøkspersoner).

	ABC QD +3TC+EFV (n=384)	**ABC BID +3TC+EFV (n=386)**
ITT-E Populasjon TLOVR analysis	Andel med HIV-1 RNA < 50 kopier/ml	
Alle forsøkspersoner	253/384 (66 %)	261/386 (68 %)
RNA kategori ved baseline < 100 000 kopier/ml	141/217 (65 %)	145/217 (67 %)
RNA kategori ved baseline >= 100 000 kopier/ml	112/167 (67 %)	116/169 (69 %)
Baseline CD4 kategori < 50	3/6 (50 %)	4/6 (67 %)
Baseline CD4 kategori 50-100	21/40 (53 %)	23/37 (62 %)
Baseline CD4 kategori 101-200	57/ 85 (67 %)	43/67 (64 %)
Baseline CD4 kategori 201-350	101/143 (71 %)	114/170 (67 %)
Baseline CD4 kategori >350	71/109 (65 %)	76/105 (72 %)
>1 log reduksjon i HIV RNA eller < 50 kopier/ml Alle pasienter	372/384 (97 %)	373/386 (97 %)

Liknende kliniske resultater (punktestimat for behandlingsforskjell: -1,7, 95 % CI-8,4, 4,9) ble observert for begge regimene. Ut i fra disse resultatene kan det med 95 % sikkerhet konkluderes med at den sanne forskjellen ikke er større enn 8,4 % i favør av det to ganger daglige doseringsregimet. Denne potensielle forskjellen er tilstrekkelig liten til å trekke en samlet konklusjon om ”non-inferiority” for abakavir gitt én gang daglig over abakavir gitt to ganger daglig.

Det var en lav, liknende total forekomst av virologisk svikt (virusmengde > 50 kopier/ml) i både én og to ganger daglig behandlingsgruppene (henholdsvis 10 % og 8 %). I de få prøvene hvor genotypisk analyse ble foretatt, var det tendens til en hyppigere forekomst av nukleoside reverstranskriptasehemmer-assosierte mutasjoner i én gang daglig kontra to ganger daglig abakavirregime. På grunn av begrenset med data utledet fra denne studien, kunne ingen bestemt konklusjon bli trukket.

Det er motstridende data i noen komparative studier med Kivexa, dvs. HEAT. ACTG5202 og ASSERT:

EPZ104057 (HEAT studien) var en randomisert, dobbel-blind, placebokontrollert, 96 ukers, multisenterstudie med hovedmål å evaluere den relative effekten til abakavir/lamivudin (ABC/3TC, 600mg/300mg) og tenofovir /emtricitabin (TDF/FTC, 300mg/200mg). Begge ble gitt én gang daglig i kombinasjon med lopinavir/ritonavir (LPV/r, 800mg/200mg) til HIV-smittede, behandlingsnaive voksne. Primæreffektanalysen ble utført ved uke 48 og studien fortsatte til uke 96 og viste "non-inferiority". Resultatene er sammenfattet under:

Virologisk respons basert på plasma HIV-1 RNA < 50 kopier/ml
ITT-Eksponert populasjon M=F bytting inkludert

Virologisk respons	ABC/3TC +LPV/r (N = 343)		TDF/FTC + LPV/r (N = 345)	
	Uke 48	Uke 96	Uke 48	Uke 96
Samlet respons (stratifisert på baseline HIV-1 RNA)	231/343 (68 %)	205/343 (60 %)	232/345 (67 %)	200/345 (58 %)
Respons ved baseline HIV-1 RNA <100 000 kopier/ml	134/188 (71 %)	118/188 (63 %)	141/205 (69 %)	119/205 (58 %)
Respons ved baseline HIV-1 RNA ≥100 000 kopier/ml	97/155 (63 %)	87/155 (56 %)	91/140 (65 %)	81/140 (58 %)

En lignende virologisk respons ble observert for begge regimer (punktestimat for behandlingsforskjell ved uke 48: 0,39 %, 95 % KI**:** -6,63; 7,40).

ACTG 5202 studien var en multisenter, komparativ, randomisert studie med dobbeltblindet abakavir/lamivudin eller emtricitabin/tenofovir i kombinasjon med åpen efavirenz eller atazanavir/ritonavir hos HIV-1 infiserte behandlingsnaive pasienter. Pasientene ble stratifisert ved screening basert på plasma HIV-1 RNA nivåer < 100 000 og ≥ 100 000 kopier/ml.

En interimanalyse fra ACTG 5202 viste at abakavir/lamivudin var forbundet med en statistisk signifikant høyere risiko for virologisk svikt sammenlignet med emtricitabin/tenofovir (definert som virusmengde > 1000 kopier/ml ved eller etter 16 uker og før 24 uker eller HIV-RNA nivåer > 200 kopier/ml ved eller etter 24 uker) hos pasienter med screening virusmengde ≥100 000 kopier/ml. (estimert hazard ratio: 2,33; 95 % KI: 1,46; 3,72, p=0,0003). "The Data Safety Monitoring Board" (DSMB) anbefalte å vurdere bytte av behandling hos pasienter i gruppen med høy virusmengde på grunn av den observerte effektforskjellen. Pasientene i gruppen med lav virusmengde forble blindet og fortsatte i studien.

Analyse av data fra pasienter i gruppen med lav virusmengde viste ingen påviselig forskjell i andelen av pasienter uten virologisk svikt ved uke 96 avhengig av hvilket tredje legemiddel som ble brukt. Resultatene er vist nedenfor:

- 88,3 % med ABC/3TC vs. 90,3 % med TDF/FTC, når tatt med atazanavir/ritonovir som tredje legemiddel, behandlingsforskjell -2,0 % (95 % KI -7,5 %; 3,4 %)

- 87,4 % med ABC/3TC vs. 89,2 % med TDF/FTC, når tatt med efavirenz som tredje legemiddel, behandlingsforskjell -1,8 % (95 % KI -7,5 %; 3,9 %).

CNA109586 (ASSERT studien), en multisenter, åpen, randomisert studie av abakavir/lamivudin (ABC/3TC, 600mg/300mg) og tenofovir/emtricitabin (TDF/FTC, 300mg/200mg), begge gitt en gang daglig sammen med efavirenz (EFV, 600mg) til ART naïve, HLA-B*5701 negative, HIV-1 infiserte voksne. De virologiske resultatene er sammenfattet i tabellen under:

Virologisk respons ved uke 48, ITT-eksponert populasjon < 50 kopier/ml TTVR

	ABC/3TC + EFV (N =192)	**TDF/FTC + EFV (N =193)**
Samlet respons	114/192 (59 %)	137/193 (71 %)
Respons for pasienter med baseline HIV-1 RNA < 100 000 kopier/ml	61/95 (64 %)	62/83 (75 %)
Respons for pasienter med baseline HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopier/ml	53/97 (55 %)	75/110 (68 %)

Ved uke 48 ble det observert en lavere andel av virologisk respons for ABC/3TC sammenlignet med TDF/FTC (punktestimat for behandlingsforskjell: 11,6 %, 95 % KI: 2,2; 21,1).

Pasienter som tidligere har fått antiretroviral behandling

Data fra to studier, CAL30001 og ESS30008 viste at Kivexa én gang daglig har tilsvarende virologisk effekt som 300 mg abakavir to ganger daglig pluss 300 mg lamivudin én gang daglig eller 150 mg to ganger daglig hos tidligere behandlede pasienter.

I studie CAL30001 ble 182 pasienter som tidligere hadde fått antiretroviral behandling med virologisk svikt randomisert, og fikk behandling med enten Kivexa gitt én gang daglig eller abakavir 300 mg to ganger daglig pluss lamivudin 300 mg én gang daglig, begge i kombinasjon med tenofovir og en proteasehemmer eller en ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer i 48 uker. Tilsvarende reduksjoner i HIV-1 RNA målt som gjennomsnittlig areal under kurven minus baseline ble observert, og indikerte at Kivexa-gruppen var non-inferior med gruppen som fikk abakavir pluss lamivudin to ganger daglig. (AAUCMB, henholdsvis -1,65 $\log_{10}$ kopier/ml mot -1,83 $\log_{10}$ kopier/ml, 95 % CI -0,13, 0,38). Andel med HIV-1 RNA < 50 kopier/ml (50 % mot 47 %) og < 400 kopier/ml (54 % mot 57 %) ved uke 48 var også lik i hver gruppe (ITT populasjon). Ettersom kun pasienter som tidligere var blitt moderat behandlet med antiretrovirale midler var inkludert i denne studien med en ubalanse i baseline virusmengde mellom armene, bør disse resultatene tolkes med forsiktighet.

I studien ESS30008 ble 260 pasienter med virologisk suppresjon som fikk et førstevalgs-behandlingsregime som inneholdt abakavir 300 mg pluss lamivudin 150 mg, begge gitt to ganger daglig, og en proteasehemmer eller en ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer randomisert til å fortsette med dette regimet eller bytte til Kivexa pluss en proteasehemmer eller en ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer i 48 uker. Resultater ved uke 48 antydet at Kivexagruppen ble assosiert med et tilsvarende virologisk utfall (”non-inferior”) sammenliknet med abakavir pluss lamivudingruppen, basert på andel av pasienter med HIV-1 RNA < 50 kopier/ml (henholdsvis 90 % og 85 %, 95 % CI -2,7, 13,5).

En genotypisk sensitivitetsscore (GSS) er ikke etablert av innehaver av markedsføringstillatelsen for kombinasjonen abakavir/lamivudin. Andelen tidligere behandlede pasienter i CAL30001 studien med HIV-RNA < 50 kopier/ml ved uke 48 ved genotypisk sensitivitetsscore i optimal bakgrunnsbehandling (OBB) er oppført i tabellen. Betydningen av viktige IAS-USA klassifiserte mutasjoner som respons på abakavir eller lamivudin og multi-NRTI-resistens assosierte mutasjoner ut fra antall mutasjoner ved baseline ble også evaluert. GSS var oppnådd fra Monogram-rapporter der følsomme virus ble tillagt verdiene '1-4’ basert på antall legemidler i regimet, og virus med redusert følsomhet ble tillagt verdien ’0’. Genotypisk sensitivitetsscore ble ikke anskaffet for alle pasientene ved baseline. Tilsvarende andel pasienter i én-gang daglig og to-ganger daglig abakavir-armer i CAL30001 hadde GSS score < 2 eller ≥ 2 og en vellykket undertrykking til < 50 kopier/ml innen uke 48.

Andelen pasienter i CAL30001 med < 50 kopier/ml ved uke 48 med Genotypisk sensitivitetsscore ved OBB og antall mutasjoner ved baseline

	ABC/3TC FDC QD (n=94) Antall mutasjoner ved baseline[1]				**ABC 2 ganger/dag +3TC 1 gang/dag (n=88)**
Genotypisk SS ved OBB	Alle	0-1	2-5	6+	Alle
≤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 %)
Ukjent	8/14 (57 %)	6/14 (43 %)	2/14 (14 %)	0	2/6 (33 %)
Alle	47/94 (50 %)	30/94 (32 %)	17/94 (18 %)	0	41/88 (47 %)

[1] Viktige IAS-USA definerte mutasjoner for abakavir eller lamivudin og multi-NRTI resistens assosierte mutasjoner.

I CNA109586 (ASSERT) og CNA300021 studiene med behandlings-naive pasienter ble genotype-data kun anskaffet for en subgruppe pasienter ved screening eller baseline, i tillegg til for de pasientene som oppfylte kriteriene for virologisk svikt. Deler av dataene tilgjengelig fra CNA30002 er oppført i tabellen nedenfor for subgruppen av pasienter, men må tolkes med forsiktighet. Følsomhetsscore for legemidlene ble angitt for hver av pasientenes virale genotype ved bruk av ANRS 2009 HIV-1 genotypisk legemiddelresistens-algoritme. Hvert legemiddel det var følsomhet for fikk en score på 1, og hvert legemiddel ANRS algoritmen antok resistens for fikk en score på 0.

Andel pasienter i CNA300021 med < 50 kopier/ml ved uke 48 med Genotypisk sensitivitetsscore ved OBB og antall mutasjoner ved baseline

	ABC 1 gang/dag + 3TC 1 gang/dag + EFV 1 gang/dag (N=384) Antall mutasjoner ved baseline[1]				**ABC 2 ganger/dag+ 3TC 1 gang/dag + EFV 1 gang/dag (N=386)**
Genotypisk SS ved OBB	Alle	0-1	2-5	6+	Alle
≤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 %)
Alle	60/125 (48 %)	59/125 (47 %)	1/125 (<1 %)	0	60/120 (50 %)

[1]Viktige IAS-USA (Des 2009) definerte mutasjoner for abakavir eller lamivudin

Pediatrisk populasjon

En sammenligning av behandling en gang daglig versus to ganger daglig med abakavir og lamivudin, ble gjort i en randomisert, multisenter, kontrollert studie av HIV-infiserte pediatriske pasienter. 1206 pediatriske pasienter i alderen 3 måneder til 17 år ble inkludert i ARROW-studien (COL105677) og ble dosert etter vektbasert doseringsanbefalinger som gitt i Verdens helseorganisasjons retningslinjer for behandling (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006).

Etter 36 uker med behandling to ganger daglig med abakavir og lamivudin ble 669 kvalifiserte pasienter randomisert til enten å fortsette med dosering to ganger daglig eller bytte til dosering en gang daglig med abakavir og lamivudin i minst 96 uker til. Innenfor denne populasjonen fikk 104 pasienter, som veide minst 25 kg, 600 mg abakavir og 300 mg lamivudin som Kivexa en gang daglig med en median varighet av eksponering på 596 dager.

Blant de 669 pasientene randomisert i denne studien (i alderen 12 måneder til 17 år), ble det vist at gruppen som fikk abakavir/lamivudin en gang daglig ikke var dårligere (var non-inferior) enn de som ble dosert to ganger daglig i henhold til en pre-spesifisert non-inferiority margin på -12 %, for det primære endepunktet <80 kopier/ml ved Uke 48 og også ved Uke 96 (sekundært endepunkt) og alle

andre terskelverdier testet (<200 kopier/ml, <400 kopier/ml, <1000 kopier/ml), som alle sammen var godt innenfor non-inferioritymarginen. Analyser av subgrupper for hetrogenisitet mellom en versus to ganger daglig viste ingen signifikant effekt av kjønn, alder eller virusmengde på randomiseringstidspunktet. Konklusjonene støttet non-inferiority uavhengig av analyse metode.

Blant de 104 pasientene som fikk Kivexa, inkludert de mellom 40 kg og 25 kg, var virussuppresjonen nesten den samme.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er vist at kombinasjonstabletten av abakavir/lamivudin med fast dosesammensetning (FDK) er bioekvivalent med lamivudin og abakavir gitt hver for seg. Dette ble demonstrert i en enkeltdose, 3-armet tverrforbindende bioekvivalensstudie av FDK (fastende) kontra 2 x 300 mg abakavir tabletter pluss 2 x 150 mg lamivudin tabletter (fastende) mot FDK gitt sammen med et fettrikt måltid, til friske frivillige (n = 30). I fastende tilstand var det ingen signifikant forskjell i absorpsjonsgraden, målt som areal under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) og maksimal konsentrasjon (C_{max}), for hver komponent. Det ble heller ikke observert noen klinisk signifikant effekt av mat når FDK ble gitt i fastende tilstand eller etter måltid. Disse resultatene antyder at FDK kan tas med eller uten mat. De farmakokinetiske egenskapene til lamivudin og abakavir er beskrevet nedenfor.

Absorpsjon

Abakavir og lamivudin absorberes hurtig og godt fra gastrointestinal-traktus etter peroral administrasjon. Den absolutte biotilgjengeligheten av peroralt abakavir og lamivudin hos voksne er henholdsvis ca. 83 % og 80-85 %. Gjennomsnittlige tid (tmax) til maksimale serumkonsentrasjoner av abakavir og lamivudin er henholdsvis ca. 1,5 time og 1,0 time. Etter en enkeltdose på 600 mg abakavir er gjennomsnittlig (CV) C_{max} 4,26 µg/ml (28 %) og gjennomsnittlig (CV) AUC_{∞} er 11,95 µg.t/ml (21 %). Etter gjentatte perorale doseringer av lamivudin 300 mg én gang daglig i syv dager, er gjennomsnittlig (CV) "steady state" C_{max} 2,04 µg/ml (26 %) og gjennomsnittlig (CV) AUC_{24} 8,87 µg.t/ml (21 %).

Distribusjon

Studier med abakavir og lamivudin viste at det gjennomsnittlige tilsynelatende distribusjonsvolumet etter intravenøs administrasjon er henholdsvis 0,8 l/kg og 1,3 l/kg. Plasmaproteinbindingsstudier *in vitro* indikerer at abakavir kun bindes i begrenset til moderat omfang (~49 %) til humane plasmaproteiner ved terapeutiske konsentrasjoner. Lamivudin har lineær farmakokinetikk i det terapeutiske doseområdet og viser begrenset med plasmaproteinbinding *in vitro* (<36 %). Dette indikerer liten sannsynlighet for interaksjoner med andre legemidler ved fortrengning av plasmaproteinbinding.

Data viser at abakavir og lamivudin penetrerer sentralnervesystemet (CNS) og når cerebrospinalvæsken (CSF). Studier med abakavir viser et fordelingsforhold mellom CSF og plasma AUC på mellom 30 til 44 %. De observerte verdiene for de maksimale konsentrasjonene er 9 ganger større enn IC_{50} for abakavir på 0,08 µg/ml eller 0,26 µM når 600 mg abakavir gis to ganger daglig. Det gjennomsnittlige forholdet av CSF/serum lamivudinkonsentrasjoner 2-4 timer etter oral administrasjon var omtrent 12 %. Det nøyaktige omfanget av lamivudins CNS penetrering og sammenhengen med klinisk effekt er ikke kjent.

Biotransformasjon

Abakavir metaboliseres hovedsakelig i lever, og ca. 2 % av inntatt dose utskilles uomdannet via nyrene. De viktigste metabolismeveiene hos menneske er via alkoholdehydrogenase og glukuronidering, med dannelse av 5'-karboksylsyre og 5'-glukuronidet som utgjør ca. 66 % av administrert dose. Disse metabolittene utskilles i urinen.

Metabolisme er en mindre viktig eliminasjonsvei for lamivudin. Lamivudin utskilles hovedsakelig i uforandret form via nyrene. Sannsynligheten for metabolske interaksjoner med lamivudin er liten på grunn av liten grad av hepatisk metabolisme (5–10 %).

Eliminasjon

Den gjennomsnittlige halveringstid for abakavir er ca. 1,5 time. Det er ingen betydelig akkumulasjon av abakavir etter gjentatte perorale doser av abakavir 300 mg to ganger daglig. Eliminasjon av abakavir skjer via hepatisk metabolisme med påfølgende utskillelse av metabolitter, hovedsakelig i urinen. Metabolittene og uomdannet abakavir utgjør i urinen ca. 83 % av inntatt dose abakavir. Resten elimineres i fæces.

Den observerte halveringstiden for lamivudin er 5 til 7 timer. Den gjennomsnittlige systemiske clearance av lamivudin er omtrent 0,32 l/t/kg, hovedsakelig ved renal clearance (> 70 %) via det organiske kationtransportsystemet. Studier av pasienter med nedsatt nyrefunksjon viser at eliminasjon av lamivudin påvirkes av renal dysfunksjon. Kivexa anbefales ikke for bruk hos pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min da nødvendig dosereduksjon ikke kan foretas (se pkt. 4.2).

Intracellulær farmakokinetikk

I en studie med 20 HIV- infiserte pasienter som fikk abakavir 300 mg to ganger daglig, hvor kun en dose på 300 mg ble tatt før prøveperioden over 24 timer, var den geometriske gjennomsnittlige intracellulære halveringstiden for terminalt karbovir-TP ved ”steady state” 20,6 timer, sammenliknet med den geometriske gjennomsnittlige halveringstiden for abakavir i plasma i denne studien på 2,6 timer. I en krysstudie (cross-over) av 27 HIV-infiserte pasienter var intracellulære karbovir-TP eksponeringer høyere for regimet med abakavir 600 mg én gang daglig ($AUC_{24,ss}$ + 32 %, $C_{maks24,ss}$ + 99 % og C_{trough} + 18 %) sammenliknet med regimet 300 mg to ganger daglig. For pasienter som får lamivudin 300 mg én gang daglig, var den terminale intracellulære halveringstiden til lamivudin-TP forlenget til 16-19 timer, sammenliknet med halveringstiden for lamivudin i plasma på 5-7 timer. I en krysstudie (cross-over) av 60 friske frivillige var intracellulære lamivudin-TP farmakokinetiske parametere liknende ($AUC_{24,ss}$ og $C_{maks24,ss}$) eller lavere (C_{trough} – 24 %) for regimet med lamivudin 300 mg én gang daglig sammenliknet med regimet lamivudin 150 mg to ganger daglig. Samlet støtter disse dataene bruk av lamivudin 300 mg og abakavir 600 mg én gang daglig for behandling av HIV-infiserte pasienter. I tillegg har effekten og sikkerheten av denne kombinasjonen gitt én gang daglig blitt vist i en sentral klinisk studie (CNA30021, se klinisk erfaring).

Spesielle pasient populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetiske data finnes separat for abakavir og lamivudin.

Abakavir metaboliseres hovedsakelig i lever. Abakavirs farmakokinetikk har blitt studert hos pasienter med lettere nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh verdi 5-6), som fikk en enkeltdose på 600 mg, median (range) AUC verdi var 24,1 (10,4 til 54,8) ug.time/ml. Resultatene viste at det var en gjennomsnittlig (90 % KI) økning på 1,89 ganger [1.32; 2.70] i AUC for abakavir, og en økning på 1,58 ganger [1.22; 2.04] i abakavirs halveringstid. På grunn av betydelig variasjon i eksponering for abakavir er det ikke mulig å gi endelig anbefaling for dosereduksjon for pasienter med lettere nedsatt leverfunksjon.

Data fra pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon viser at lamivudins farmakokinetikk ikke påvirkes signifikant av leverdysfunksjon.

Basert på data for abakavir så anbefales ikke Kivexa til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetiske data finnes for abakavir og lamivudin alene.
Abakavir metaboliseres hovedsakelig i leveren, og ca. 2 % abakavir utskilles uomdannet i urinen. Farmakokinetikken til abakavir hos pasienter med nyresvikt tilsvarer den hos pasienter med normal nyrefunksjon. Studier med lamivudin viser at plasmakonsentrasjoner (AUC) er forhøyet hos pasienter med renal dysfunksjon på grunn av nedsatt clearance. Kivexa anbefales ikke for bruk hos pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min da nødvendig dosereduksjon ikke kan foretas.

Eldre

Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelig for pasienter over 65 år.

Barn

Abakavir absorberes raskt og godt hos barn etter inntak av orale formuleringer. Pediatriske farmakokinetikkstudier har vist at dosering en gang daglig fører til lik AUC_{24} som dosering to ganger daglig av den samme totale daglige dosen for både mikstur og tablettformuleringene.

Den absolutte biotilgjengeligheten av lamivudin (ca. 58-66 %) var lavere og mer variabel hos barn under 12 år. Pediatriske farmakokinetikkstudier med tablettformuleringene har vist at dosering en gang daglig fører til lik AUC_{24} som dosering to ganger daglig av den samme totale daglige dosen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Med unntak av en negativ *in vivo* mikronukleustest på rotter, er det ingen data tilgjengelig om effekten av kombinasjonen av abakavir og lamivudin hos dyr.

Mutagenitet og karsinogenitet

Verken abakavir eller lamivudin var mutagene i bakterietester, men i likhet med andre nukleosidanaloger hemmer de cellulær DNA-replikasjon i *in vitro* tester på pattedyr, slik som muselymfom-testen. Resultatene fra en *in vivo* mikronukleustest på rotter, med abakavir og lamivudin i kombinasjon, var negative.

Lamivudin viste ikke gentoksisk aktivitet *in vivo* i studier ved doser som ga plasmakonsentrasjoner opptil 40-50 ganger høyere enn kliniske plasmakonsentrasjoner. Ved høye konsentrasjoner har abakavir et svakt potensiale til å forårsake kromosomskader både *in vitro* og *in vivo*.

Det karsinogene potensialet av kombinasjonen abakavir og lamivudin har ikke blitt testet. I orale langtids-karsinogenitetsstudier på rotter og mus viste ikke lamivudin noe karsinogent potensiale. Karsinogenitetsstudier med oralt administrert abakavir hos mus og rotter viste en økning i forekomsten av maligne og ikke-maligne tumorer. Maligne tumorer oppstod i forhudskjertelen hos hannkjønn og klitoriskjertelen hos hunnkjønn i begge arter, og i skjoldbruskkjertelen hos hannrotter og i leveren, urinblæren, lymfeknuter og underhuden hos hunnrotter.

Majoriteten av disse tumorene oppstod ved den høyeste dosen abakavir på 330 mg/kg/dag hos mus og 600 mg/kg/dag hos rotter. Unntaket var tumor i forhudskjertelen som oppstod ved doser på 110 mg/kg hos mus. Den systemiske eksponeringen ved dosenivå som ikke ga effekt hos mus og rotter var ekvivalent til 3 og 7 ganger den humane systemiske eksponeringen under behandling. Mens klinisk relevans av disse funnene er ukjent, tyder disse data på at en karsinogen risiko for mennesker oppveies av den potensielle kliniske nytten.

Toksisitet ved gjentatt dosering

I toksikologistudier førte behandling med abakavir i rotter og aper til økt levervekt, men den kliniske betydningen av dette er ukjent. Fra kliniske studier er det ingen tegn på at abakavir er hepatotoksisk.

Hos mennesker er det ikke observert autoinduksjon av metabolismen av abakavir eller induksjon av metabolismen av andre legemidler som metaboliseres i lever.

Det ble observert mild myokardial degenerasjon i hjertet hos mus og rotter etter administrasjon av abakavir i to år. De systemiske eksponeringene var ekvivalente med 7 til 24 ganger forventet systemisk eksponering hos mennesker. Den kliniske betydningen av disse funn er ikke fastslått.

Reproduksjonstoksikologi

I reproduksjonstoksisitetsstudier hos dyr er det vist at lamivudin og abakavir passerer placenta.

Lamivudin var ikke teratogent i dyrestudier, men det var indikasjoner på en økning i tidlig embryonal død hos kaniner ved relativt lave systemiske eksponeringer, som kan sammenliknes med de som ble oppnådd hos mennesker. En liknende effekt ble ikke sett hos rotter, selv ved svært høye systemiske eksponeringer.

Abakavir har vist toksisitet på embryo og foster utviklingen hos rotter, men ikke hos kaniner. Disse funnene inkluderte redusert fostervekt, føtalt ødem, økt forekomst av skjelettendringer/misdannelser, tidlig uterin død og dødfødsler. På grunn av denne embryoføtale toksisiten, er det ikke mulig å trekke konklusjoner om abakavirs teratogene potensiale.

En fertilitetsstudie hos rotter har vist at abakavir og lamivudin ikke har noen effekt på fertilitet hos hannkjønn eller hunnkjønn.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne
magnesiumstearat,
mikrokrystallinsk cellulose
natriumstivelseglykolat

Tablettdrasjering
Opadry Orange YS-1-13065-A som inneholder:
hypromellose
titandioksid
makrogol 400
polysorbat 80
paraoransje (E110)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

30 tabletter i ugjennomsiktige hvite (PVC/PVDC-Aluminium/papir) barnesikre blisterpakninger.

Flerpakninger med 90 (3 pakninger av 30) tabletter i ugjennomsiktige hvite (PVC/PVDC-Aluminium/papir) barnesikre blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/298/002
EU/1/04/298/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. desember 2004
Dato for siste fornyelse: 17. november 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) http: //www.ema.europa.eu.

VEDLEGG II

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Glaxo Wellcome S.A.,
Avenida de Extremadura 3,
09400 Aranda de Duero Burgos,
Spania

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i URD-listen (Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83 og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis datoene for innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

EU RMPen til abakavir (ABC) som inneholder produktene (Ziagen, Kivexa og Trizivir) inkluderer følgende risikominimeringsplan relatert til abakavir hypersensitivitetsreaksjoner (HSR), som er en viktig identifisert risiko.

Sikkerhetsbekymringer	**ABC hypersensitivitetsreaksjoner (inkludert risiko for redusert klinisk overvåking av ABC HSR etter HLA-B*5701 screening).**
Rutine risikominimeringsaktiviteter	EU SPCen inneholder detaljert informasjon og råd relatert til ABC HSR

Sikkerhetsbekymringer	**ABC hypersensitivitetsreaksjoner (inkludert risiko for redusert klinisk overvåking av ABC HSR etter HLA-B*5701 screening).**
Ytterligere risikominimeringsaktiviteter	**Formål og bakgrunn:** Økt forståelse og oppmerksomhet rundt ABC HSR.
	Foreslåtte tiltak: Sende ut oppdatert ABC HSR opplæringsmateriell til helsepersonell i land hvor MT-innehaveren har markedsføringstillatelse for ABC.
	Kriterier for å verifisere at den foreslåtte risikominimeringsplanen er vellykket: Implementering av opplæringsmateriellet vil bli overvåket av MT-innehaver ved inspeksjon.
	Foreslått revideringsperiode: Materiellet vil bli revidert årlig.

ABC HSR opplæringsprogrammet har vært tilgjengelig siden den første godkjennelsen av ABC som monopreparat ZIAGEN (USA desember 1998, EU juli 1999).

Hovedelementer inkludert i opplæringsmateriellet for å øke forståelsen og oppmerksomheten rundt ABC HSR samt utdypende informasjon i forhold til det som er inkludert i den nåværende, godkjente EU SPCen er:

1. **Vanlige symptomer assosiert med ABC HSR** er feber (~80 %), utslett (~70 %), gastrointestinale symptomer (>50 %) som f.eks. kvalme, abdominale smerter, oppkast og diaré, generell uvelhet, fatigue og hodepine (~50 %) samt andre symptomer (~30 %) som f.eks. respiratoriske, mukøse og muskel-skjelettrelaterte symptomer.

Basert på ovenstående informasjon anbefales pasienter om å kontakte sin lege umiddelbart for å avgjøre om de skal avbryte behandlingen med abakavir hvis:

- tilstedeværelse av hudutslett ELLER
- utvikling av 1 eller flere symptomer fra minst 2 av følgende grupper:
  - Feber
  - Kortpustethet, sår hals eller hoste
  - Kvalme eller oppkast eller diaré eller abdominal smerte
  - Ekstrem tretthet eller smerter eller generell uvelhetsfølelse

2. Risikofaktorer for ABC HSR

HLA-B*5701 er den eneste, identifiserte farmakogenetiske markøren som konsekvent er assosiert med en klinisk diagnose av en ABC HSR reaksjon. Noen pasienter med en antatt ABC hypersensitivitetsreaksjon trenger imidlertid ikke ha HLA-B*5701 allelet.

3. Anbefalinger for HLA-B*5701 screening

Før behandling med abakavir initieres, bør legene screene for HLA-B*5701(i tilfeller hvor validerte screening metoder er tilgjengelig). En klinisk diagnose av antatt ABC hypersensitivitet skal fortsatt være basis for det kliniske behandlingsgrunnlaget. HLA-B*5701 screening for risikoen for ABC hypersensitivitet bør aldri være en erstatning for hensiktsmessig klinisk overvåking og pasienthåndtering hos individene som får ABC. Hvis ABC hypersensitivitet ikke kan utelukkes basert på klinisk vurdering bør behandling med ABC avbrytes permanent og ikke gjennopptas, uavhengig av resultatene fra HLA-B*5701 screening. Det anbefales også å screene pasienter med ukjent HLA-B*5701status som tidlegere har tolerert behandling med abakavir, før man gjennopptar behandlingen.

4. Informasjon om HLA-B*5701 testing

HLA-B*5701 engangstesten identifiserer personer med høy risiko for denne alvorlige, allergiske reaksjonen. Gullstandardene for HLA-B*5701 screening er sekvensbasert genotyping og polymerase

chain reaction sekvensering med spesifikke oligonukleotid prober. Blod- eller spyttprøver innsamles og testes for genetisk sekvenskoding for HLA-B*5701 allelet. Resultatene fra PREDICT-1 og SHAPE studiene viste hvordan tilstedeværelsen av HLA-B*5701 allelet er assosiert med økt risiko for ABC hypersensitivitet (uavhengig av rase), at screening for HLA-B*5701 før behandlingsstart med ABC kan identifisere personer med økt risiko, og at det å unngå behandling med ABC hos personer med HLA-B*5701 allelet viste seg å signifikant redusere forekomsten av klinisk diagnostiserte tilfeller av hypersensitivitet. Data fra disse studiene støtter ikke bruk av hudpatch testing i rutinemessig, klinisk praksis. Kun pasienter som mangler HLA-B*5701 allelet bør begynne behandling med ABC.

5. Håndtering av ABC HSR reaksjoner

Symptomene kan forekomme på ethvert tidspunkt under behandling med ABC, men forekommer vanligvis i løpet av de første 6 uker med behandling. Symptomene er initialt milde og kan utvikle seg over tid hvor de blir mer alvorlige ved fortsatt ABC-behandling. Symptomene forbedres ved seponering av ABC. Restart av behandling kan resultere i raskere og mer alvorlig reaksjon som kan være fatal. Restart er derfor kontraindisert.

6. Hypersensitivitets case studier

Opplæringsmateriellet inneholder 3 case studier for å demonstrere forskjellige kliniske scenarioer og håndteringen av disse.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN

YTTERKARTONG BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kivexa 600 mg/300 mg filmdrasjerte tabletter
abakavir/lamivudin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg abakavir (som sulfat) og 300 mg lamivudin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder paraoransje (E110), se pakningsvedlegg for mer informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ta av vedlagte pasientkort som inneholder viktig informasjon.

ADVARSEL! Ta kontakt med legen din OMGÅENDE dersom du får symptomer på overfølsomhetsreaksjoner.

"Trekk her"

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/298/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

kivexa

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN

Etikett for 90 (3 pakninger av 30 filmdrasjerte tabletter) (med Blue box) innpakket i fargeløs plastikkfolie

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kivexa 600 mg/300 mg filmdrasjerte tabletter
abakavir/lamivudin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg abakavir (som sulfat) og 300 mg lamivudin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder paraoransje (E110), se pakningsvedlegg for mer informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Flerpakning med 90 (3 pakninger som hver inneholder 30) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

ADVARSEL! Ta kontakt med legen din OMGÅENDE dersom du får symptomer på overfølsomhetsreaksjoner.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/298/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN

Flerpakninger av 90 (3 pakninger av 30 filmdrasjerte tabletter) – uten blue box - YTTERKARTONG BLISTERPAKNING 30 TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kivexa 600 mg/300 mg filmdrasjerte tabletter
abakavir/lamivudin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg abakavir (som sulfat) og 300 mg lamivudin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder paraoransje (E110), se pakningsvedlegg for mer informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter
Del av en flerpakning, som ikke skal selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ta av vedlagte pasientkort som inneholder viktig informasjon.

ADVARSEL! Ta kontakt med legen din OMGÅENDE dersom du får symptomer på overfølsomhetsreaksjoner.

"Trekk her"

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

kivexa

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kivexa 600 mg/300 mg tabletter
abakavir/lamivudin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare UK Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

KIVEXA PASIENTKORT

SIDE 1

VIKTIG - PASIENTKORT
Kivexa (abakavir/lamivudin) tabletter
Ha alltid dette kortet med deg

Siden Kivexa inneholder abakavir, kan noen pasienter som tar Kivexa utvikle en overfølsomhetsreaksjon (alvorlig allergisk reaksjon) som **kan være livstruende** dersom behandling med Kivexa fortsetter. **KONTAKT LEGEN DIN UMIDDELBART for råd om du bør slutte å ta Kivexa hvis**:

1) du får hudutslett ELLER
2) du får ett eller flere symptomer fra minst TO av følgende grupper:
- feber
- kortpustethet, sår hals eller hoste
- kvalme eller oppkast eller diaré eller magesmerter
- uttalt tretthet eller smerter eller generell sykdomsfølelse

Hvis du har stoppet med Kivexa på grunn av en slik reaksjon **MÅ DU ALDRI TA** Kivexa, eller annen medisin som inneholder abakavir (f.eks Ziagen, Triumeq eller Trizivir) igjen, da du **i løpet av timer** kan risikere et livstruende fall i blodtrykk eller død.

(se baksiden av kortet)

SIDE 2

Du bør umiddelbart ta kontakt med legen din dersom du tror du har en overfølsomhetsreaksjon for Kivexa. Skriv ned detaljer om legen din nedenfor:

Lege:…… Tlf:……..

Dersom legen din ikke er tilgjengelig må du straks oppsøke annen medisinsk hjelp (for eksempel legevakt, akuttmottak på nærmeste sykehus).

For generell etterspørsel av informasjon om Kivexa, ta kontakt med GlaxoSmithKline AS
på tlf. nr: 22 70 20 00

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Kivexa 600 mg/300 mg filmdrasjerte tabletter
abakavir/lamivudin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

VIKTIG – Overfølsomhetsreaksjoner

Kivexa inneholder abakavir (som også er virkestoff i legemidler som **Trizivir, Triumeq** og **Ziagen**). Noen mennesker som behandles med abakavir kan utvikle en **hypersensitivitetsreaksjon** (en alvorlig allergisk reaksjon), som kan bli livstruende hvis man fortsetter behandlingen med legemidler som inneholder abakavir.
Du må lese all informasjonen under "Overfølsomhetsreaksjoner" i avsnitt 4 nøye.

I Kivexapakningen er det inkludert et **pasientkort** for å minne deg og helsepersonell på overfølsomhetsreaksjoner overfor abakavir. **Dette kortet tas av pakningen, og tas med overalt du går.**

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Kivexa er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Kivexa
3. Hvordan du bruker Kivexa
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Kivexa
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Kivexa er og hva det brukes mot

Kivexa brukes til å behandle HIV(Humant immunsviktvirus)-infeksjon hos voksne, ungdom og hos barn som veier minst 25 kg.

Kivexa inneholder to virkestoffer som brukes til å behandle HIV-infeksjon: abakavir og lamivudin. Disse tilhører en gruppe antiretrovirale legemidler, som kalles *nukleosidanaloge reverstranskriptasehemmere (NRTIer).*

Kivexa kurerer ikke HIV-infeksjonen fullstendig. Den reduserer antall HIV-virus i kroppen din og holder det på et lavt nivå. Behandlingen øker også antall CD4-celler i blodet ditt. CD4-celler er en type hvite blodceller som spiller en viktig rolle i å bekjempe infeksjoner i kroppen din.

Ikke alle pasienter responderer på behandling med Kivexa på samme måte. Legen din vil vurdere effekten av behandlingen for deg.

2. Hva du må vite før du bruker Kivexa

Bruk ikke Kivexa

- hvis du er **allergisk** *(overfølsom)* overfor abakavir (eller et annet legemiddel som inneholder abakavir – f.eks. **Trizivir, Triumeq** eller **Ziagen**), lamivudin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

  Les all informasjon om overfølsomhetsreaksjoner i avsnitt 4 nøye.
  Kontakt legen din hvis du tror dette gjelder deg. **Ikke bruk Kivexa**.

Vis forsiktighet ved bruk av Kivexa

Noen mennesker som behandles med Kivexa eller annen kombinasjonsbehandling for HIV har større risiko for alvorlige bivirkninger. Du må være oppmerksom på den ekstra risikoen:

- hvis du har **moderat eller alvorlig leversykdom**
- hvis du har hatt en **leversykdom,** inkludert hepatitt B eller C (hvis du har hepatitt B-infeksjon, ikke stopp å ta Kivexa uten at legen har fortalt deg at du skal gjøre det, siden din hepatitt kan komme tilbake)
- hvis du er alvorlig **overvektig** (spesielt hvis du er kvinne)
- hvis du har **nyreproblemer**

  Snakk med legen din hvis noe av dette gjelder deg før du bruker Kivexa. Du kan ha behov for ekstra kontroller, inkludert blodprøver, mens du tar legemidlet. **Se avsnitt 4 for mer informasjon.**

<u>Overfølsomhetsreaksjoner overfor abakavir</u>
Selv pasienter som ikke har HLA-B*5701 genet kan utvikle en **overfølsomhetsreaksjon** (en alvorlig allergisk reaksjon).

Les nøye informasjonen om overfølsomhetsreaksjoner i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.

Risiko for hjerteinfarkt
Det kan ikke utelukkes at abakavir kan øke risikoen for et hjerteinfarkt.

Fortell legen din dersom du har hjerteproblemer, hvis du røyker eller har annen sykdom som kan øke risikoen for hjertesykdom slik som høyt blodtrykk eller diabetes. Ikke stopp å ta Kivexa uten at legen har fortalt deg at du skal gjøre det.

Vær oppmerksom på viktige symptomer
Noen mennesker som tar legemidler for HIV-infeksjon utvikler andre tilstander som kan være alvorlige. Du må vite om viktige tegn og symptomer som du må være oppmerksom på når du tar Kivexa.

Les informasjonen "Andre mulige bivirkninger av kombinasjonsbehandling for HIV" i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.

Beskytt andre mennesker
HIV-infeksjon smitter ved seksuell kontakt med en person som har infeksjonen, eller ved overføring av infisert blod (f.eks. ved deling av injeksjonsnåler). Du kan fremdeles overføre HIV-infeksjon til andre mens du tar dette legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendig for å unngå å smitte andre personer.

Andre legemidler og Kivexa
Fortell legen din eller apotek dersom du bruker andre legemidler eller nylig har brukt andre legemidler, inkludert naturlegemidler eller andre reseptfrie legemidler.

Du må huske å fortelle legen din eller apoteket hvis du begynner å ta et nytt legemiddel mens du bruker Kivexa.

Disse legemidlene bør ikke tas sammen med Kivexa:

- emtricitabin, brukes i behandling av **HIV-infeksjon**

- andre legemidler som inneholder lamivudin, brukes i behandling av **HIV-infeksjon** eller **hepatitt B-infeksjon**
- høye doser av **trimetoprim/slufametoksazol**, et antibiotikum.
- kladribin til behandling av **hårcelleleukemi**

  Fortell legen din hvis du behandles med noen av disse legemidlene.

Noen legemidler interagerer med Kivexa
Disse inkluderer:

- **fenytoin** til behandling av **epilepsi**

  Fortell legen din dersom du tar fenytoin. Du kan ha behov for tettere oppfølging fra legen mens du tar Kivexa.

- **metadon**, brukt som et **heroinsubstitutt**. Abakavir øker hastigheten på utskillelsen av metadon fra kroppen. Hvis du tar metadon, vil legen din sjekke om du har abstinenssymptomer. Din metadondose kan om nødvendig bli endret.

  Fortell legen din hvis du tar metadon.

- **ribavirin** til behandling av **hepatitt C**. Abakavir kan føre til at kombinasjonen av ribavirin og pegylert interferon reduserer nivåene av hepatitt C virus i kroppen mindre effektivt.

  Fortell legen din hvis du tar ribavirin.

Graviditet
Kivexa anbefales ikke under graviditet. Kivexa og andre tilsvarende legemidler kan forårsake bivirkninger hos ufødte barn.
Hvis du har tatt Kivexa i løpet av svangerskapet, vil legen din be om regelmessige blodprøver og andre diagnostiske prøver for å følge ditt barns utvikling. Hos barn av mødre som har tatt NRTIer i løpet av svangerskapet, oppveide fordelene ved beskyttelse mot HIV risikoen for bivirkninger.

Amming
Kvinner som er HIV-positive må ikke amme fordi HIV-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. En liten del av innholdsstoffene i Kivexa kan også skilles ut i morsmelk.

Hvis du ammer eller planlegger å amme:

Snakk med legen din umiddelbart.

Kjøring og bruk av maskiner
Kivexa kan forårsake bivirkninger som kan påvirke din evne til å kjøre eller bruke maskiner.

Snakk med legen din om din evne til å kjøre eller bruke maskiner mens du bruker Kivexa.

Viktig informasjon om noen av innholdsstoffene i Kivexa tabletter
Kivexa inneholder et fargestoff som kalles paraoransje (E110), dette kan forårsake allergiske reaksjoner hos enkelte.

3. Hvordan du bruker Kivexa

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen av Kivexa for voksne, ungdom og barn som veier 25 kg eller mer er en tablett en gang daglig.

Tablettene skal svelges hele med litt vann. Kivexa kan tas med eller uten mat.

Ha regelmessig kontakt med legen din.

Kivexa hjelper deg til å kontrollere tilstanden din. Du må ta det hver dag for å hindre en forverrelse av sykdommen din. Du kan fremdeles utvikle andre infeksjoner og sykdommer knyttet til HIV infeksjon.

Hold kontakt med legen din og ikke stopp å ta Kivexa uten at din lege har fortalt deg at du skal det.

Dersom du tar for mye av Kivexa
Dersom du tilfeldigvis har tatt for mye Kivexa, bør du kontakte legen din eller apotek, eller kontakte nærmeste legevakt for mer informasjon.

Dersom du har glemt å ta Kivexa
Dersom du har glemt å ta en dose, må du ta den så fort du husker det, og deretter fortsette som før. Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Det er viktig å ta Kivexa regelmessig, fordi uregelmessig inntak kan øke risikoen for overfølsomhetsreaksjoner.

Dersom du avbryter behandling med Kivexa
Hvis du har sluttet å ta Kivexa, særlig hvis du tror du har bivirkninger eller på grunn av annen sykdom:

Snakk med legen din før du begynner behandlingen med Kivexa igjen. Legen din vil sjekke om dine symptomer var relatert til en hypersensitivitetsreaksjon. Hvis legen din tror de er relatert til hverandre, **vil du få beskjed om å aldri ta Kivexa igjen eller noen andre legemidler som inneholder abakavir (f.eks. Trizivir, Triumeq eller Ziagen)**. Det er viktig at du følger dette rådet.

Dersom legen din gir deg råd om å begynne å ta Kivexa igjen, vil legen kunne be deg starte behandlingen med Kivexa igjen et sted der medisinsk hjelp er raskt tilgjengelig dersom det skulle være nødvendig.

4. Mulige bivirkninger

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Ved behandling av HIV-infeksjon er det ikke alltid mulig å finne ut om bivirkninger er forårsaket av Kivexa, andre legemidler som brukes samtidig eller HIV-sykdommen. **Av den grunn er det veldig viktig at du informerer legen om alle endringer i helsen din.**

Selv pasienter som ikke har HLA-B*5701 genet kan utvikle **en overfølsomhetsreaksjon** (alvorlig allergisk reaksjon) beskrevet i dette pakningsvedlegget i avsnittet under overskriften ”Overfølsomhetsreaksjoner”. **Det er viktig at du leser og forstår informasjonen om denne alvorlige reaksjonen.**

I tillegg til bivirkningene listet opp under for Kivexa kan også andre tilstander utvikles i løpet av kombinasjonsbehandling for HIV.

Det er viktig å lese informasjonen senere i dette avsnittet under ”Andre mulige bivirkninger av kombinasjonsbehandling for HIV”.

Overfølsomhetsreaksjoner

Kivexa inneholder **abakavir** (som også er et virkestoff i legemidler som **Trizivir, Triumeq** og **Ziagen)**. Abakavir kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner kjent som en

overfølsomhetsreaksjon. Disse overfølsomhetsreaksjonene er sett oftere hos pasienter som tar legemidler som inneholder abakavir.

Hvem får disse reaksjonene?
Enhver som tar Kivexa kan utvikle en overfølsomhetsreaksjon overfor Kivexa som kan bli livstruende hvis man fortsetter å ta Kivexa.

Det er mer sannsynlig at du utvikler denne reaksjonen hvis du har genet kalt **HLA-B*5701** (men du kan få en reaksjon selv om du ikke har dette genet). Du bør ha blitt testet for dette genet før Kivexa ble forskrevet til deg. **Hvis du vet at du har dette genet, fortell legen din det før du tar Kivexa.**

Omtrent 3 til 4 av 100 pasienter behandlet med abakavir i en klinisk studie som ikke hadde HLA-B*5701 genet, utviklet en overfølsomhetsreaksjon (alvorlig allergisk reaksjon).

Hva er symptomene?
De mest vanlige er:
- **feber** (høy temperatur) og **hudutslett**

Andre vanlige symptomer er:
- kvalme, oppkast, diaré, magesmerter, uttalt trøtthet

Andre symptomer inkluderer:
Smerter i ledd eller muskler, hevelse i halsen, kortpustethet, sår hals, hoste, sporadisk hodepine, i sjeldne tilfeller øyebetennelse (konjunktivitt), munnsår, lavt blodtrykk, kribling eller nummenhet i hender eller føtter.

Når inntreffer disse reaksjonene?
Overfølsomhetsreaksjoner kan begynne når som helst i løpet av behandlingen med Kivexa, men er mer sannsynlig de første 6 ukene av behandlingen.

Kontakt legen din umiddelbart:
1) hvis du får hudutslett ELLER
2) hvis du får symptomer fra minst 2 av følgende grupper:
- feber
- kortpustethet, sår hals eller hoste
- kvalme eller oppkast, diaré eller magesmerter
- uttalt tretthet eller verking, eller generell sykdomsfølelse

Din lege kan gi deg råd om å stoppe å ta Kivexa.

Hvis du har stoppet å ta Kivexa
Hvis du har stoppet å ta Kivexa pga. en overfølsomhetsreaksjon, **må du ALDRI ta Kivexa IGJEN eller noe annet legemiddel som inneholder abakavir (f.eks. Trizivir, Triumeq eller Ziagen)**. Hvis du gjør det, kan ditt blodtrykk innen timer falle farlig lavt, og kan resultere i død.

Hvis du har stoppet å ta Kivexa av en eller annen grunn – spesielt hvis du tror du har fått bivirkninger eller fordi du har en annen sykdom:

Snakk med legen din før du begynner igjen. Din lege vil sjekke om dine symptomer er relatert til en overfølsomhetsreaksjon. Hvis legen din tror det, **vil du få beskjed om å aldri ta Kivexa igjen eller noe annet legemiddel som inneholder abakavir (f.eks. Trizivir, Triumeq eller Ziagen)**. Det er viktig at du følger dette rådet.

I sjeldne tilfeller har reaksjonene utviklet seg hos personer etter å ha påbegynt abakavir igjen og som bare hadde ett symptom på pasientkortet før de stoppet å ta det.

Svært sjeldent har reaksjoner utviklet seg hos personer som har begynt med abakavir igjen, men som

ikke hadde noen symptomer før de stoppet å ta det.

Hvis din lege gir råd om at du kan begynne å ta Kivexa igjen, kan legen din be deg om å ta de første dosene på et sted hvor du har rask tilgang til medisinsk behandling hvis det blir nødvendig.

Hvis du er overfølsom overfor Kivexa, returnér alle ubrukte Kivexa tabletter for sikker destruksjon. Ta kontakt med lege eller apotek for å få råd.

I Kivexapakningen er det et **pasientkort** for å minne deg og helsepersonell på overfølsomhetsreaksjoner overfor abakavir. **Ta kortet ut av pakningen, og ha det med deg til enhver tid.**

Vanlige bivirkninger
Disse kan oppstå **hos opptil 1 av 10** pasienter:
- overfølsomhetsreaksjon
- hodepine
- oppkast
- kvalme
- diaré
- magesmerter
- appetittløshet
- tretthet, mangel på energi
- feber (høy temperatur)
- generell følelse av ubehag
- vanskeligheter med å sove (insomni)
- muskelsmerte og ubehag
- leddsmerte
- hoste
- irritert eller rennende nese
- hudutslett
- hårtap

Mindre vanlige bivirkninger
Disse kan oppstå **hos opptil 1 av 100** pasienter og kan påvises i blodprøver:
- lavt antall røde blodceller (*anemi*) eller lavt antall hvite blodceller (*nøytropeni*)
- økning i leverenzymer
- redusert antall celler som er involvert i blodkoagulasjonen (*trombocytopeni*)

Sjeldne bivirkninger
Disse kan oppstå **hos opptil 1 av 1000** pasienter:
- leversykdom slik som gulsott, forstørret lever eller fettlever, betennelse (*hepatitt*)
- betennelse i bukspyttkjertelen (*pankreatitt*)
- nedbrytning av muskelvev

Sjeldne bivirkninger som kan påvises i blodprøver:
- økning av et enzym kalt *amylase*

Svært sjeldne bivirkninger
Disse kan oppstå **hos opptil 1 av 10 000** pasienter:
- nummenhet, prikkende følelse i huden (nålstikk)
- følelse av svakhet i lemmene
- hudutslett som kan danne blemmer og se ut som små skyteskiver (mørke flekker i midten omgitt av et blekere område med en mørk ring rundt kanten) (*erythema multiforme*)

- et utstrakt utslett med blemmer og flassende hud, spesielt rundt munn, nese, øyne og kjønnsorganer (*Stevens-Johnson syndrom*) og en mer alvorlig form som fører til hudflassing på mer enn 30 % av kroppsoverflaten (*toksisk epidermal nekrolyse*)
- melkesyreacidose (for mye melkesyre i blodet)

Hvis du merker noen av disse symptomene må du kontakte lege umiddelbart.

Svært sjeldne bivirkninger som kan vises i blodprøver:
- svikt i benmargen når det gjelder produksjon av nye røde blodceller (*aplasi av røde blodceller*)

Dersom du får bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir alvorlige eller plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Andre mulige bivirkninger av kombinasjonsbehandling for HIV
Kombinasjonsbehandling slik som Kivexa kan føre til at andre tilstander kan utvikle seg i løpet av behandlingen av HIV.

Symptomer på infeksjon og betennelse
Gamle infeksjoner kan blusse opp
Personer med framskreden HIV-infeksjon (AIDS) har svakt immunsystem og har større sannsynlighet for å utvikle alvorlige infeksjoner (*opportunistiske infeksjoner*). Slike infeksjoner kan ha vært "stille" og ikke blitt oppdaget av det svake immunsystemet før behandling ble startet. Etter at behandling er startet blir immunsystemet sterkere og kan angripe infeksjoner, som kan forårsake symptomer på infeksjon eller betennelse. Et av symptomene er vanligvis **feber**, pluss noen av disse:
- hodepine
- magesmerter
- vanskeligheter med å puste

Når immunsystemet blir sterkere kan det i sjeldne tilfeller også angripe friskt kroppsvev (*autoimmune sykdommer*). Symptomene på autoimmune sykdommer kan utvikle seg mange måneder etter at du begynte å bruke legemidler til behandling av din HIV infeksjon. Symptomene kan være:
- palpitasjoner (raske eller uregelmessige hjerteslag) eller skjelving
- hyperaktivitet (overdreven rastløshet og bevegelse)
- svakhet som begynner i hendene og føttene og beveger seg mot sentrum av kroppen

Hvis du får noen symptomer på infeksjon og betennelse eller hvis du merker noen av symptomene nevnt ovenfor:

Ta kontakt med legen din umiddelbart. Ikke ta andre medisiner for infeksjonen uten at legen din har fortalt deg at du skal det.

Du kan oppleve å få benproblemer

Noen personer som tar kombinasjonsbehandling for HIV utvikler en sykdom kalt *osteonekrose*. Med denne tilstanden dør deler av benvevet fordi man får en redusert blodgjennomstrømning til benet. Man kan ha større sannsynlighet for å få denne tilstanden:
- dersom man har tatt kombinasjonsbehandling i lang tid
- dersom man tar betennelsesdempende legemidler kalt kortikosteroider
- dersom man drikker alkohol
- dersom immunsystemet er svært svakt
- dersom man er overvektig

Tegn på osteonekrose inkluderer:
- stivhet i leddene
- verking og smerte (spesielt i hofte, kne og skulder)

- vanskeligheter med å bevege seg

Hvis du merker noen av disse symptomene:

Ta kontakt med legen din.

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Kivexa

Dette legemidlet skal oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Kivexa:
- Virkestoffene er 600 mg abakavir (som sulfat) og 300 mg lamivudin.
- Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelseglykolat og magnesiumstearat i tablettkjernen. Filmdrasjeringen inneholder Opadry Orange YS-1-13065-A som inneholder hypromellose, titandioksid, makrogol 400, polysorbat 80 og paraoransje (E110).

Hvordan Kivexa ser ut og innholdet i pakningen
Kivexa filmdrasjerte tabletter er inngravert med ”GS FC2” på den ene siden. De er oransje, kapselformede, og leveres i blisterpakning med 30 tabletter og flerpakning med blisterpakninger med 90 (3 x 30) tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
ViiV Healthcare UK Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Storbritannia

Tilvirker
Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero Burgos, Spania

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien
ViiV Healthcare sprl/bvba
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva
GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България
ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika
GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark
GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland
ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Eesti
GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα
GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España
Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 902 051 260
es-ci@viivhealthcare.com

France
ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969
Infomed@viivhealthcare.com

Hrvatska
GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6051 999

Ireland
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg
ViiV Healthcare sprl/bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Magyarország
GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta
GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Nederland
ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)30 6986060
contact-nl@viivhealthcare.com

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich
GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska
GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal
VIIVHIV HEALTHCARE,
UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România
GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija
GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika
GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepcia.sk@gsk.com

Italia
ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 9212611

Κύπρος
GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija
GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige
GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom
ViiV Healthcare UK Limited
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) http://www.ema.europa.eu/