

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kivexa 600 mg/300 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 600 mg abacavir (som sulfat) og 300 mg lamivudin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 600 mg/300 mg tablet indeholder 1,7 mg sunset yellow FCF (E110) og 2,31 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Orange, filmovertrukne, modificerede kapselformede tabletter præget GS FC2 på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kivexa er indiceret til antiretroviral kombinationsbehandling af humant immundefektvirus (hiv)-infektion hos voksne, unge og børn, der vejer mindst 25 kg (se pkt. 4.4 og 5.1).

Før initiering af behandling med abacavir skal alle hiv-patienter, uanset raceoprindelse, screenes for eventuelt at være bærer af HLA-B*5701-allel (se pkt. 4.4). Abacavir må ikke anvendes til patienter, der bærer HLA-B*5701-allel.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør ordineres af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Dosering

Voksne, unge og børn, der vejer mindst 25 kg

Den anbefalede dosis af Kivexa er én tablet én gang daglig.

Børn under 25 kg

Kivexa bør ikke gives til børn, der vejer under 25 kg, da det er en fastdosistablet, der ikke kan dosisreduceres.

Kivexa er en fastdosistablet og bør ikke gives til patienter, der har brug for dosisjusteringer. I tilfælde, hvor ophør med eller dosisjustering af en af de aktive substanser er indikeret, er separate præparater med abacavir eller lamivudin tilgængelige. I disse tilfælde bør lægen referere til produktinformationerne for disse lægemidler.

Særlige populationer

Ældre

Der foreligger på nuværende tidspunkt ingen farmakokinetiske data for patienter over 65 år. Der tilrådes særlig forsigtighed i denne aldersgruppe på grund af aldersbetingede ændringer, såsom den nedsatte nyrefunktion og ændringer i hæmatologiske parametre.

Nedsat nyrefunktion

Kivexa er ikke anbefalet til brug hos patienter med en kreatininclearance < 30 ml/min (se pkt. 5.2). Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Eksponeringen over for lamivudin er imidlertid signifikant forøget hos patienter med kreatininclearance < 50 ml/min (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Abacavir metaboliseres primært i leveren. Der foreligger ingen kliniske data for patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion, hvorfor Kivexa ikke bør anvendes, medmindre det vurderes nødvendigt. Hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 5-6) er omhyggelig monitorering påkrævet, herunder monitorering af plasmakoncentrationen af abacavir, hvis det er muligt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Kivexas sikkerhed og virkning hos børn under 25 kg er ikke klarlagt.

Tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogle anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Oral anvendelse.

Kivexa kan tages med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1. Se pkt. 4.4 og 4.8.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

De særlige advarsler og forsigtighedsregler, der er relevante for abacavir og lamivudin, er inkluderet i dette afsnit. Der er ingen yderligere advarsler og forsigtighedsregler der er relevante for Kivexa.

Overfølsomhedsreaktioner (Se også pkt. 4.8)

Abacavir er associeret med en risiko for overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.8), karakteriseret ved feber og/eller udslæt med andre symptomer, som indikerer multiorganinvolvering. Der er observeret overfølsomhedsreaktioner ved brug af abacavir, nogle af livstruende karakter og i sjældne tilfælde dødelige hvis der ikke gives hensigtsmæssig behandling.

Risikoen for at udvikle en overfølsomhedsreaktion over for abacavir er høj hos de patienter, der er bærer af HLA-B*5701-allel. Derimod er frekvensen af en overfølsomhedsreaktion over for abacavir rapporteret med lavere frekvens hos patienter, der ikke er bærer af dette allel.

Derfor bør følgende overholdes:

- HLA-B*5701-status skal altid være dokumenteret før initiering af behandling
- Kivexa bør aldrig anvendes til patienter med positiv HLA-B*5701-status, ej heller til patienter med negativ HLA-B*5701-status med tidligere mistanke om en overfølsomhedsreaktion over for et behandlingsregime indeholdende abacavir (f.eks. Ziagen, Trizivir, Triumeq).
- **Kivexa skal seponeres uden forsinkelse**, selv hos patienter uden HLA-B*5107 allel, hvis der opstår mistanke om en overfølsomhedsreaktion. Forsinkelse i seponering af Kivexa efter indtrædelse af en overfølsomhedsreaktion kan resultere i en livstruende situation.
- Efter seponering af Kivexa grundet formodet overfølsomhedsreaktion må behandling med Kivexa **eller andre lægemidler, som indeholder abacavir** (f.eks. Ziagen, Trizivir, Triumeq), **aldrig genoptages**.
- Genoptagelse af behandling med præparater indeholdende abacavir efter en formodet overfølsomhedsreaktion over for abacavir kan resultere i omgående tilbagevenden af symptomer inden for timer. Denne tilbagevenden er sædvanligvis alvorligere end ved den initiale præsentation og kan inkludere livstruende hypotension og død.
- For at undgå genoptagelse af abacavir-behandling bør patienter, der har oplevet en formodet overfølsomhedsreaktion, instrueres i at bortskaffe deres resterende Kivexa-tabletter.
- **Klinisk beskrivelse af overfølsomhedsreaktion over for abacavir**

Overfølsomhedsreaktioner over for abacavir er karakteriseret gennem kliniske studier og via *post marketing follow-up*. Symptomerne fremkom normalt indenfor de første seks uger (mediantid til debut var 11 dage) efter behandlingsstart med abacavir, **selvom disse reaktioner kan opstå på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen**.

Næsten alle overfølsomhedsreaktioner over for abacavir omfatter feber og/eller udslæt. Andre tegn og symptomer observeret som en del af en overfølsomhedsreaktion over for abacavir er beskrevet i detaljer i pkt. 4.8 (*Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*) og inkluderer luftvejssymptomer og gastrointestinale symptomer.

Disse symptomer kan føre til fejldiagnosticering af overfølsomhed som respiratorisk sygdom (pneumoni, bronkitis, faryngitis) eller gastroenteritis.

Symptomerne i forbindelse med en overfølsomhedsreaktion forværres ved fortsat behandling og kan være livstruende. Symptomerne bedres sædvanligvis ved seponering af abacavir.

I sjældne tilfælde oplever patienter, der er stoppet behandling med abacavir af andre grunde end symptomer på en overfølsomhedsreaktion, også livstruende reaktioner indenfor timer efter genoptagelse af abacavir-behandling (se pkt. 4.8 *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*). Genstart af abacavir hos disse patienter skal foregå under omstændigheder, hvor medicinsk assistance er hurtig tilgængelig.

Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse

tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Pancreatitis

Pancreatitis er rapporteret, men kausal sammenhæng med lamivudin og abacavir er usikker.

Risiko for virologisk svigt

- Tripel nukleosidterapi: Der er rapporteret om høj frekvens af virologisk svigt og forekomst af resistens på et tidligt stadie, når abacavir og lamivudin kombineres med tenofovirdisoproxilfumerat som et én gang dagligt regime.
- Risikoen for virologisk svigt ved anvendelse af Kivexa kan være højere end ved anvendelse af andre behandlingsregimer (se pkt. 5.1).

Lever sygdom

Sikkerheden og effekten af Kivexa er ikke blevet klarlagt hos patienter med betydende, underliggende leversygdom. Kivexa anbefales ikke hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hos patienter med leverinsufficiens, herunder kronisk aktiv hepatitis, ses oftere abnorm leverfunktion i forbindelse med den antiretrovirale behandling, og disse patienter skal kontrolleres i henhold til standardpraksis. Hvis der er tegn på forværring i leversygdommen hos disse patienter, skal afbrydelse eller ophør med behandlingen overvejes.

Patienter co-inficeret med kronisk hepatitis B eller C

Patienter med kronisk hepatitis B eller C, behandlet med antiretroviral kombinationsbehandling, har større risiko for alvorlige og potentielt letale leverbivirkninger. Ved samtidig behandling af hepatitis B eller C med antivirale lægemidler henvises til relevant produktinformation for disse lægemidler.

Hvis lamivudin bliver anvendt samtidigt til behandling af hiv og hepatitis B-virus (HBV), kan mere information relateret til anvendelse af lamivudin i behandlingen af hepatitis B-infektion findes i produkt-resumeerne for produkter, som indeholder lamivudin, og som er indiceret til behandling af HBV.

Hvis Kivexa seponeres hos patienter, som samtidigt er inficeret med HBV, anbefales periodisk monitorering af både leverfunktionsprøver og markører for HBV-replikation, da seponering af lamivudin kan resultere i akut tilbagevenden af hepatitis (se produktresumet for produkter der indeholder lamivudin og som er indiceret til behandling af HBV).

Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i variende grad, hvilket er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnalt. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede bivirkninger er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Bivirkningerne har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). I hvilken udstrækning sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt.

Mitokondriel dysfunktion bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende brug af antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *pneumocystis jirovecii* pneumoni (ofte omtalt som PCP). Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov. Autoimmune sygdomme (som f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også blevet rapporteret i forbindelse med immunreakivering; dog er den rapporterede tid til frembrud mere variabel, og frembrud kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart.

Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter, som befinder sig i langvarig CART-behandling. Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunsuppression, højere *Body Mass Index* (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær, bør rådes til at søge læge.

Opportunistiske infektioner

Patienter bør orienteres om, at Kivexa eller anden antiretroviral kombinationsbehandling ikke helbreder hiv-infektion og at der fortsat kan udvikles opportunistiske infektioner og andre komplikationer af hiv-infektionen. Patienter bør derfor fortsat være under tæt klinisk observation af læger med erfaring i behandling af disse sygdomme, som ledsager hiv.

Kardiovaskulære hændelser

Selvom tilgængelige data fra kliniske studier og observationsstudier med abacavir viser inkonsekvente resultater, antyder flere studier en øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger (især myokardieinfarkt) hos patienter behandlet med abacavir. Ved ordinerings af Kivexa bør man derfor minimere samtlige påvirkelige risikofaktorer (såsom rygning, hypertension og hyperlipidæmi).

Desuden bør der overvejes alternative behandlingsmuligheder til abacavir regimet ved behandling af patienter med høje kardiovaskulær risiko.

Administration til personer med moderat nedsat nyrefunktion

Patienter med kreatininclearance mellem 30 og 49 ml/min, som får Kivexa, kan opleve 1,6 til 3,3 gange højere eksponering over for lamivudin (AUC) sammenlignet med patienter med kreatininclearance ≥ 50 ml/min. Der er ingen sikkerhedsdata fra randomiserede, kontrollerede kliniske forsøg, der sammenligner Kivexa med de individuelle komponenter, hos patienter med kreatininclearance mellem 30 og 49 ml/min, som har fået dosisjusteret lamivudin. I de oprindelige registreringsforsøg med lamivudin i kombination med zidovudin, blev højere eksponeringer over for lamivudin forbundet med højere hæmatologiske toksicitetsrater (neutropeni og anæmi), selvom ophør på grund af neutropeni eller anæmi hver især

forekom hos <1% af personerne. Andre bivirkninger relateret til lamivudin (som gastrointestinale og hepatiske forstyrrelser) kan forekomme.

Patienter med vedvarende kreatininclearance mellem 30 og 49 ml/min, som får Kivexa, bør monitoreres for bivirkninger relateret til lamivudin, særligt hæmatologisk toksicitet. Hvis ny eller forværret neutropeni eller anæmi opstår, anbefales dosisjustering af lamivudin i henhold til produktinformationen for lamivudin, som ikke kan opnås med Kivexa. Der bør ophøres med Kivexa og de individuelle komponenter benyttes til at sammensætte behandlingsregimet.

Interaktion med lægemidler

Kivexa må ikke tages samtidig med andre lægemidler indeholdende lamivudin eller lægemidler indeholdende emtricitabin.

Kombination af lamivudin med cladribin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Hjælpstoffer

Kivexa indeholder azo-farvestoffet sunset yellow, der kan forårsage allergiske reaktioner.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Kivexa indeholder abacavir og lamivudin, og derfor er interaktioner, påvist individuelt for disse, relevante for Kivexa. Kliniske studier har vist, at der ikke er klinisk signifikante interaktioner mellem abacavir og lamivudin.

Abacavir metaboliseres via UDP-glucuronosyltransferase (UGT)-enzymer og alkoholdehydrogenase. Samtidig administration af UGT-enzym-induktorer eller -hæmmere eller af forbindelser, der elimineres via alkoholdehydrogenase, kan ændre eksponeringen over for abacavir. Lamivudin udskilles renalt. Aktiv renal udskillelse af lamivudin via urinen medieres af organisk kation transportører (OCT'er). Samtidig administration af lamivudin og hæmmere af organisk kation transportører kan muligvis øge eksponeringen over for lamivudin.

Abacavir og lamivudin bliver ikke metaboliseret signifikant af cytokrom P450-enzymer (såsom CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2D6), og de inducerer heller ikke dette enzymesystem. Lamivudin og zidovudin hæmmer ikke cytokrom P₄₅₀-enzymer. Abacavir viser begrænset potentiale til at hæmme metabolisme medieret af CYP3A4 og har vist sig *in vitro* ikke at hæmme CYP2C9 eller CYP2D6 enzymer. *In vitro* undersøgelser har vist, at abacavir har potentiale til at hæmme cytokrom P₄₅₀ 1A1 (CYP1A1). Der er derfor ringe risiko for interaktioner med antiretrovirale proteaseinhibitorer, non-nukleosider og andre lægemidler, som metaboliseres af væsentlige P450-enzymer.

Kivexa bør ikke tages med andre lægemidler, der indeholder lamivudin (se pkt. 4.4).

Listen nedenfor bør ikke betragtes som værende fuldstændig, men er repræsentativ for de lægemiddelklasser, der er undersøgt.

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion Geometrisk middellændring (%) (Mulig mekanisme)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
ANTIRETROVIRALE LÆGEMIDLER		
Didanosin / abacavir	Interaktion ikke undersøgt.	Dosisjustering ikke nødvendig.
Didanosin / lamivudine	Interaktion ikke undersøgt.	
Zidovudine / abacavir	Interaktion ikke undersøgt.	
Zidovudin / lamivudin Zidovudin 300 mg enkeltdosis Lamivudin 150 mg enkeltdosis	Lamivudin: AUC ↔ Zidovudin: AUC ↔	
Emtricitabin/Lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	Pga. ligheder bør Kivexa ikke administreres samtidig med andre cytidin-analoger, så som emtricitabin.
LÆGEMIDLER MOD INFEKTIONER		
Trimethoprim/sulfamethoxazol (sulfa/trim) / abacavir	Interaktion ikke undersøgt.	Dosisjustering ikke nødvendig for Kivexa.
Trimethoprim/sulfamethoxazol (sulfa/trim) / lamivudin (160 mg / 800 mg én gang daglig i 5 dage / 300 mg enkeltdosis)	Lamivudin: AUC ↑ 40 % Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔ (Hæmning af organisk kation transportører)	Når samtidig behandling med sulfa/trim er påkrævet, bør patienten monitoreres klinisk. Høje doser af trimethoprim/sulfamethoxazol til behandling af <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoni (PCP) og toksoplasmose er ikke undersøgt og bør undgås.
ANTIMYKOTIKA		
Rifampicin / abacavir	Interaktion ikke undersøgt. Risiko for moderat nedsat plasmakoncentration af abacavir på grund af induktion af UGT.	Data er utilstrækkelige; der kan ikke gives anbefalinger om dosisjustering.
Rifampicin / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	
ANTIKNVULSIVA		
Phenobarbital / abacavir	Interaktion ikke undersøgt. Risiko for moderat nedsat plasmakoncentration af abacavir på grund af induktion af UGT.	Data er utilstrækkelige; der kan ikke gives anbefalinger om dosisjustering.
Phenobarbital / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	
Phenytoin / abacavir	Interaktion ikke undersøgt. Kan muligvis nedsætte plasmakoncentrationer for abacavir i moderat omfang ved induktion af UGT.	Data er utilstrækkelige; der kan ikke gives anbefalinger om dosisjustering. Monitorer phenytoinkoncentrationen.
Phenytoin / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion Geometrisk middelværdi (%) (Mulig mekanisme)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
ANTI-HISTAMINER (HISTAMIN H ₁ -RECEPTOR-ANTAGONISTER)		
Ranitidin / abacavir	Interaktion ikke undersøgt.	Dosisjustering ikke nødvendig.
Ranitidin / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt. Der forventes ikke klinisk signifikant interaktion. Ranitidin elimineres kun delvist via det renale organisk kation transportsystem.	
Cimetidin / abacavir	Interaktion ikke undersøgt.	Dosisjustering ikke nødvendig.
Cimetidin / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt. Der forventes ikke klinisk signifikant interaktion. cimetidin elimineres kun delvist via det renale organisk kation transportsystem.	
CYTOTOKSISKE LÆGEMIDLER		
Cladribin/Lamivudin	Interaktion ikke undersøgt. <i>In vitro</i> hæmmer lamivudin den intracellulære fosforylering af cladribin, hvilket kan medføre en potentiel risiko for manglende effekt af cladribin, hvis kombinationen anvendes klinisk. Nogle kliniske fund understøtter også en mulig interaktion mellem lamivudin og cladribin.	Derfor frarådes samtidig brug af lamivudin og cladribin (se pkt. 4.4).
OPIOIDER		
Methadon / abacavir (40-90 mg én gang daglig i 14 dage / 600 mg enkeltdosis, derefter 600 mg 2 gange daglig i 14 dage)	Abacavir: AUC ↔ C _{max} ↓ 35 % Methadon: CL/F ↑ 22 %	Dosisjustering af Kivexa ikke nødvendig. Dosisjustering af methadon forventes ikke at være nødvendig for størsteparten af patienterne. Retitrering af methadon kan være nødvendigt i enkelte tilfælde.
Methadon / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	
RETINOIDER		
Retinoid-forbindelser (f.eks. isotretinoin) / abacavir	Interaktion ikke undersøgt, men er mulig på grund af fælles eliminationsvej via alkoholdehydrogenase.	Data er utilstrækkelige; der kan ikke gives anbefalinger om dosisjustering.
Retinoid-forbindelser (f.eks. isotretinoin) / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	
Ingen interaktionsstudier		

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion Geometrisk middellændring (%) (Mulig mekanisme)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
ANDRE		
Ethanol / abacavir (0,7 g/kg enkeltdosis / 600 mg enkeltdosis)	Abacavir: AUC ↑ 41 % Ethanol: AUC ↔ (Hæmning af alkoholdehydrogenase).	Dosisjustering ikke nødvendig.
Ethanol / lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.	
Sorbitol opløsning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) / lamivudin	Enkelt dosis lamivudin oral opløsning 300 mg Lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % Cmax ↓ 28 %; 52 %; 55 %.	Undgå så vidt muligt vedvarende administration af Kivexa sammen med sorbitolholdige lægemidler eller andre osmotisk virkende polyalkoholer eller monosaccharidalkoholer (f.eks. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Overvej hyppigere overvågning af hiv-1 virusmængde, når vedvarende samtidig administration ikke kan undgås.
Riociguat / abacavir	Riociguat ↑ <i>In vitro</i> hæmmer abacavir CYP1A1. Samtidig administration af en enkelt dosis riociguat (0,5 mg) til hiv-patienter, der fik en kombination af abacavir / dolutegravir / lamivudin (600 mg / 50 mg / 300 mg én gang dagligt) førte til en cirka tre gange højere riociguat AUC _(0-∞) sammenlignet med tidligere rapporteret riociguat AUC _(0-∞) hos frivillige raske.	Riociguat-dosis skal muligvis reduceres. Se produktresuméet for riociguat for dosisanbefalinger.

Forkortelser: ↑ = Stigning; ↓ = Fald; ↔ = Ingen signifikant ændring; AUC = Arealet under kurven koncentration *versus* tid; C_{max} = Maksimal observeret koncentration; CL/F = Tilsyneladende oral clearance.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Overordnet skal data fra dyreforsøg såvel som klinisk erfaring fra gravide medtages i overvejelserne ved beslutning om, hvorvidt antiretrovirale lægemidler skal anvendes i behandlingen af hiv-infektion hos gravide for at nedsætte risikoen for vertikal transmission af hiv til den nyfødte.

Dyrestudier med abacavir har vist toksicitet over for det udviklende embryo og foster hos rotter, men ikke hos kaniner. Dyrestudier med lamivudin har vist en stigning i tidlig fosterdød hos kaniner, men ikke hos rotter (se pkt. 5.3). De aktive indholdsstoffer i Kivexa kan eventuelt hæmme cellulær DNA-replikation og abacavir er vist at være carcinogent i dyremodeller (se pkt.5.3). Den kliniske relevans af disse fund kendes ikke. Der er set tilfælde af transplacental overførsel af abacavir og lamivudin hos mennesker.

Hos gravide kvinder behandlet med abacavir har flere end 800 eksponeringer i første trimester og flere end 1.000 eksponeringer i andet og tredje trimester ikke indikeret misdannende eller føtale/neonatale effekter. Hos gravide kvinder behandlet med lamivudin har flere end 1.000 eksponeringer i første trimester og flere end 1.000 eksponeringer i andet og tredje trimester ikke indikeret misdannende eller føtale/neonatale effekter. Der foreligger ingen data om anvendelse af Kivexa under graviditet, men risikoen for misdannelse er usandsynlig hos mennesker baseret på disse data.

Hos patienter, som også er smittet med hepatitis, og som bliver gravide under behandling med et lægemiddel, der indeholder lamivudin, såsom Kivexa, bør det vurderes, om der er en risiko for recidiv af hepatitis ved seponering af lamivudin.

Mitokondriel dysfunktion

Det er påvist *in vitro* og *in vivo*, at nukleosid- og nukleotidanaloger i forskellig udstrækning forårsager mitokondrieskader. Der foreligger rapporter om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller efter fødslen (se pkt. 4.4).

Amning

Abacavir og dets metabolitter udskilles i mælk hos diegivende rotter. Abacavir udskilles også i humant mælk.

Baseret på mere end 200 mor/barn-par behandlet for hiv er serumkoncentrationen af lamivudin hos ammede børn, hvis mor er behandlet for hiv, meget lav (< 4 % af moderens serumkoncentration) og falder til et ikke-detekterbart niveau når det ammede barn når en alder på 24 uger. Der foreligger ingen data om sikkerheden af abacavir og lamivudin hos børn under 3 måneder.

For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-inficerede kvinder **undlader at amme** deres spædbørn.

Fertilitet

Dyreforsøg har vist, at hverken abacavir eller lamivudin påvirker fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patientens kliniske status og bivirkningsprofilen for Kivexa bør tages i betragtning, når man overvejer patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Bivirkninger rapporteret for Kivexa svarer til de sikkerhedsprofiler som er kendt for abacavir og lamivudin, når disse gives som separate lægemidler. For mange af disse bivirkninger er det uklart, om de er relaterede til den aktive substans, den vide udstrækning af andre lægemidler, der anvendes i behandlingen af hiv-infektion, eller om de er et resultat af den underliggende sygdomsproces.

En del af de bivirkninger, der er nævnt i tabellen nedenfor, er almindelige hos patienter med overfølsomhed over for abacavir (kvalme, opkastning, diarré, feber, svær udmatning, udslæt). Derfor skal patienter, der har et eller flere af disse symptomer, nøje vurderes for at klarlægge, om der er tale om en overfølsomhedsreaktion (se pkt. 4.4). Der er meget sjældent rapporteret om erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse, hvor overfølsomhed over for abacavir ikke kunne udelukkes. I disse tilfælde skal behandling med abacavir ophøre permanent.

Tabel over bivirkninger

De bivirkninger, der anses for at kunne relateres til behandlingen, er nævnt nedenfor fordelt efter organklasser og absolut frekvens. Frekvenser er defineret som: meget almindelig ($> 1/10$), almindelig ($> 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($> 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($> 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjældent ($< 1/10.000$).

Organklasse	Abacavir	Lamivudin
Blod og lymfesystem		<i>Ikke almindelig:</i> Neutropeni og anæmi (begge af og til alvorlige), trombocytopeni <i>Meget sjælden:</i> Ren erythrocyt aplasi
Immunsystemet	<i>Almindelig:</i> Overfølsomhed	
Metabolisme og ernæring	<i>Almindelig:</i> Appetitmangel <i>Meget sjælden:</i> Laktacidose	<i>Meget sjælden:</i> Laktacidose
Nervesystemet	<i>Almindelig:</i> Hovedpine	<i>Almindelig:</i> Hovedpine, søvnløshed <i>Meget sjælden:</i> Tilfælde af perifer neuropati (eller paræstesi) er rapporteret
Luftveje, thorax og mediastinum		<i>Almindelig:</i> Hoste, symptomer fra næse
Mave-tarmkanalen	<i>Almindelig:</i> Kvalme, opkastning, diarré <i>Sjælden:</i> Pancreatitis er rapporteret, men kausale relationer til abacavir behandling er usikre	<i>Almindelig:</i> Kvalme, opkastning, mavesmerter eller –kramper, diarré <i>Sjælden:</i> Stigning i serum amylase. Tilfælde af pancreatitis er blevet rapporteret
Lever og galdeveje		<i>Ikke almindelig:</i> Midlertidige stigninger af leverenzzymer (ASAT, ALAT) <i>Sjælden:</i> Hepatitis
Hud og subkutane væv	<i>Almindelig:</i> Udslæt (uden systemiske reaktioner) <i>Meget sjælden:</i> Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse	<i>Almindelig:</i> Udslæt, hårtab <i>Sjælden:</i> angioødem
Knogler, led, muskler og bindevæv		<i>Almindelig:</i> Artralgi, muskelforstyrrelser <i>Sjælden:</i> Rabdomyolyse
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<i>Almindelig:</i> Feber, svær udmatning, træthed	<i>Almindelig:</i> Træthed, utilpashed, feber

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Overfølsomhed over for abacavir

Tegn og symptomer på denne overfølsomhedsreaktion er anført nedenfor. De er blevet identificeret enten i kliniske studier eller fra postmarketing overvågning. De symptomer, der er rapporteret **hos mindst 10 %** af patienterne med en overfølsomhedsreaktion, er skrevet med fed skrift.

Næsten alle patienter, som får overfølsomhedsreaktioner, vil få feber og/eller udslæt (sædvanligvis makulopapuløst eller urtikarielt) som del af syndromet. Reaktionen uden udslæt og feber er dog forekommet. Andre vigtige symptomer omfatter gastrointestinale, respiratoriske eller almene symptomer som svær udmatning og utilpashed

<i>Hud</i>	Udslæt (sædvanligvis makulopapuløst eller urtikarielt)
<i>Mave-tarmkanalen</i>	Kvalme, opkastning, diarré, abdominalsmerter , ulcerationer i munden
<i>Luftvejene</i>	Åndenød, hoste , ondt i halsen, akut respiratorisk distress syndrom, respirationssvigt
<i>Andet</i>	Feber, svær udmatning, utilpashed , ødem, lymfadenopati, hypotension, konjunktivitis, anafylaksi
<i>Neurologiske/psykiatriske</i>	Hovedpine , paræstesi
<i>Hæmatologiske</i>	Lymfopeni
<i>Lever/bugspytkirtel</i>	Forhøjede leverfunktionsprøver , hepatitis, leversvigt
<i>Skeletmuskulatur</i>	Myalgi , sjældent myolyse, artralgi, forhøjet kreatinkinase
<i>Urinvejene</i>	Forhøjet kreatinin, nyresvigt

Symptomer relateret til denne overfølsomhedsreaktion forværres ved fortsat abacavir-behandling, kan være livstruende og har i sjældne tilfælde været dødelig.

Genoptagelse af behandling med abacavir efter en overfølsomhedsreaktion resulterer i, at symptomerne omgående vender tilbage (inden for timer). Denne tilbagevenden af overfølsomhedsreaktionen er som regel alvorligere end den initiale reaktion og kan indebære livstruende hypotension og død. Tilsvarende reaktioner er også forekommet i sjældne tilfælde efter genoptagelse af abacavir-behandling hos patienter, der kun havde ét af kernesymptomerne på overfølsomhed (se ovenfor) forud for ophør med abacavir-behandling. I meget sjældne tilfælde er overfølsomhedsreaktioner rapporteret hos patienter, der har genoptaget behandlingen, og som ikke havde haft nogen forudgående symptomer på en overfølsomhedsreaktion (f.eks. patienter, som tidligere ansås for at være abacavir-tolerante).

Metaboliske parametre

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune sygdomme (som f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også blevet rapporteret i forbindelse med immunreakivering; dog er den rapporterede tid til frembrud mere variabel, og frembrud kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

Særligt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig CART-behandling er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose. Frekvensen heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

De data, som ligger til grund for dosering 1 gang daglig til pædiatriske patienter, kommer fra ARROW-studiet (COL105677), hvor 669 hiv-1-inficerede pædiatriske patienter (fra 12 måneder til ≤ 17 år) fik abacavir og lamivudin enten 1 eller 2 gange daglig (se pkt. 5.1). Indenfor denne population var der 104 hiv-1-inficerede patienter, der vejede mindst 25 kg, som fik abacavir og lamivudin, givet som Kivexa 1 gang daglig. Hverken ved dosering 1 gang daglig eller 2 gange daglig er der identificeret yderligere sikkerhedsproblemer hos pædiatriske patienter sammenlignet med voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Ud over de beskrevne bivirkninger er ingen specifikke symptomer eller tegn blevet identificeret som følge af akut overdosis med abacavir eller lamivudin.

Hvis overdosering finder sted, bør patienten overvåges for tegn på forgiftning (se pkt. 4.8), og symptomatisk behandling iværksættes om nødvendigt. Da lamivudin kan fjernes ved dialyse, kan kontinuerlig hæmodialyse benyttes ved behandling af overdosis, skønt dette ikke er undersøgt. Det vides ikke, om abacavir kan fjernes ved peritonealdialyse eller hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation

Antivirale midler til systemisk brug, antivirale midler til behandling af hiv-infektioner, kombinationstyper. ATC-kode: J05A R02.

Virkningsmekanisme

Abacavir og lamivudin er nukleosidanalogue revers transkriptasehæmmere (NRTI'er), og er potente selektive hæmmere af hiv-1 og hiv-2 (LAV2 og EHO) replikation. Både abacavir og lamivudin bliver metaboliseret sekventielt ved intracellulære kinaser til de respektive 5'-triphosphater (TP), som er de aktive dele. Lamivudin-TP og carbovir-TP (den aktive triphosphatform af abacavir) er substrater for og kompetitive hæmmere af hiv revers transkriptase (RT). Men deres centrale antivirale aktivitet sker ved inkorporering af monophosphatformen ind i den virale DNA-kæde, resulterende i en kædetermination. Abacavir og lamivudin triphosphater viser signifikant mindre affinitet for værtscelle-DNA-polymeraser.

Der blev ikke observeret nogen antagonistisk effekt ved lamivudin og andre antiretrovirale lægemidler *in vitro* (lægemidler testet: abacavir, didanosin, nevirapin og zidovudin). I cellekulturer blev abacavirs antivirale aktivitet ikke antagoniseret ved kombination med nukleosid revers transkriptasehæmmerne (NRTI'er) didanosin, emtricitabin, stavudin, tenofovir eller zidovudin, non-nukleosid revers transkriptasehæmmeren (NNRTI) nevirapin eller proteasehæmmeren (PI) amprenavir.

Antiviral *in vitro*-aktivitet

Både abacavir og lamivudin er vist at hæmme replikation af laboratoriestammer og kliniske isolater af hiv i en række celletyper, herunder transformerede T-cellelinjer, linjer stammende fra monocytter/makrofager og primærkulturer af aktiverede perifere blodlymfocytter (PBLs) og monocytter/makrofager. Den lægemiddelkoncentration, der var nødvendig for at påvirke viral replikation med 50 % (EC_{50}) eller opnå 50 % hæmmende koncentration (IC_{50}), varierede afhængigt af virus og værtscelletype.

Den gennemsnitlige EC_{50} for abacavir mod laboratoriestammer af hiv-1-IIIB og hiv-1-HXB2 lå i intervallet 1,4 - 5,8 μM . Medianen eller de gennemsnitlige EC_{50} -værdier for lamivudin mod laboratoriestammer af hiv-1 lå i intervallet 0,007 - 2,3 μM . Den gennemsnitlige EC_{50} mod laboratoriestammer af hiv-2 (LAV2 og EHO) lå i intervallet 1,57 - 7,5 μM for abacavir og 0,16 - 0,51 μM for lamivudin.

EC_{50} -værdier for abacavir mod gruppe M hiv-1-subtyper (A-G) lå i intervallet 0,002 - 1,179 μM , mod gruppe O i intervallet 0,022 - 1,21 μM og mod hiv-2-isolater i intervallet 0,024 - 0,49 μM . For lamivudin lå EC_{50} -værdierne mod hiv-1-subtyper (A-G) i intervallet 0,001 - 0,170 μM , mod gruppe O i intervallet 0,030 - 0,160 μM og mod hiv-2-isolater i intervallet 0,002 - 0,120 μM i perifere mononukleære blodceller.

Baseline-hiv-1-prøver fra behandlingsnaive forsøgspersoner uden aminosyre-substitutioner relateret til resistens er evalueret ved brug af enten "multi-cycle" Virco Antivirogram™ assay (n=92 fra COL40263) eller "single-cycle" Monogram Biosciences PhenoSense™ assay (n=138 fra ESS30009). Disse gav medianværdier for EC_{50} for abacavir på henholdsvis 0,912 μM (interval: 0,493 - 5,017 μM) og 1,26 μM (interval: 0,72 - 1,91 μM), og medianværdier for EC_{50} for lamivudin på henholdsvis 0,429 μM (interval: 0,200 - 2,007 μM) og 2,38 μM (interval: 1,37 - 3,68 μM).

Analyser af fænotypisk følsomhed af kliniske isolater fra antiretroviral-naive patienter med gruppe M hiv-1, non-B subtyper i tre studier har for hvert studie vist, at alle vira var fuldt følsomme over for både abacavir og lamivudin: ét studie af 104 isolater, som inkluderede subtype A og A1 (n=26), C (n=1), D (n=66) og de cirkulerende rekombinante former (CRFs) AD (n=9), CD (n=1) og en kompleks inter-subtype rekombinant_cpx (n=1), et andet studie af 18 isolater, herunder subtype G (n=14) og CRF_AG (n=4) fra Nigeria samt et tredje studie af seks isolater (n=4 CRF_AG, n=1 A og n=1 ubestemt) fra Abidjan (Côte d'Ivoire).

Hiv-1-isolater (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12; og subtype C eller CRF_AC, n=13) fra 37 ubehandlede patienter i Afrika og Asien var følsomme over for abacavir ($IC_{50} < 2,5$ -gange ændring), og lamivudin ($IC_{50} < 3,0$ -gange ændring), med undtagelse af to CRF02_AG-isolater med på 2,9- og 3,4-gange ændring for abacavir. Gruppe O-isolater fra antiviral-naive patienter testet for lamivudin-aktivitet var meget følsomme.

Kombinationen af abacavir og lamivudin har i cellekulturer demonstreret antiviral aktivitet mod non-subtype B-isolater og hiv-2-isolater med samme antivirale aktivitet som for subtype B-isolater.

Resistens

In vivo-resistens

Abacavir-resistente isolater af hiv-1 er blevet selekteret *in vitro* i vildtype-stammer af hiv-1 (HXB2) og er associeret med specifikke genotypiske ændringer i RT-codonregionen (codon M184V, K65R, L74V og Y115). Selektion for M184V-mutation forekom først og resulterede i en fordobling af IC₅₀. Fortsat tilførsel af øget lægemiddelkoncentration resulterede i selektion af dobbelt RT-mutanter 65R/184V og 74V/184V eller tredobbelt RT-mutant 74V/115Y/184V. To mutationer gav en ændring på 7-8 gange i abacavirs følsomhed, og kombinationer af tre mutationer var nødvendig for at give mere end en 8 gange ændring i følsomhed. Tilførsel af det zidovudin-resistente kliniske isolat RTMC resulterede også i selektion af 184V-mutationen.

Hiv-1-resistens over for lamivudin involverer udviklingen af M184I- eller, hvad der er mere almindeligt, M184V-aminosyreændringer tæt ved den aktive del af viral RT. Tilførsel af hiv-1 (HXB2) under tilstedeværelse af øgede 3TC-koncentrationer resulterede i høje niveauer (> 100 til > 500 gange) af lamivudin-resistente vira, og RT M184I- eller V-mutation blev hurtigt selekteret. IC₅₀ for vildtype HXB2 er 0,24 - 0,6 µM, mens IC₅₀ for M184V med HXB2 er > 100 til 500 µM.

Antiviral behandling efter genotype/fænotype resistens

In vivo-resistens (behandlingsnaive patienter)

M184V- eller M184I-varianter opstår hos hiv-1-positive patienter, der behandles med lamivudin-holdige antiretroviraler.

Isolater fra patienter, som har haft virologisk svigt under en behandling med abacavir i pivotale kliniske studier, viste i de fleste tilfælde enten ingen NRTI-relaterede ændringer i forhold til baseline (45 %) eller kun M184V- eller M184I-mutationer (45 %). Den generelle forekomst af M184V eller M184I var høj (54 %). Mindre almindelige var mutationerne L74V (5 %), K65R (1 %) og Y115F (1 %) (se tabel nedenfor). Når zidovudin inkluderes i behandlingen med abacavir, reduceres forekomsten af L74V- og K65R-mutationerne (med zidovudin: 0/40, uden zidovudin: 15/192, 8 %).

Behandling	Abacavir + Combivir ¹	Abacavir + lamivudin + NNRTI	Abacavir + lamivudin + PI (eller PI/ritonavir)	I alt
Antal forsøgspersoner	282	1.094	909	2285
Antal virologiske svigt	43	90	158	306
Antal genotyper i behandling	40 (100 %)	51 (100 %) ²	41 (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 %)
TAM'er³	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1. Combivir er en fastdosiskombination af lamivudin og zidovudin
2. Omfatter tre ikke-virologiske svigt og fire ubekræftede, virologiske svigt
3. Antal forsøgspersoner med ≥1 thymidinanaloge mutationer (TAM'er)

TAM'er kan opstå, når thymidinanaloger anvendes sammen med abacavir. I en metaanalyse med seks kliniske studier sås ingen TAM'er i behandlingsregimerne med abacavir uden zidovudin (0/127), men der blev påvist TAM'er i behandlingsregimerne indeholdende abacavir og thymidinanalogen zidovudin (22/86, 26 %).

In vivo-resistens (tidligere behandlede patienter)

M184V- eller M184I-varianterne opstår hos hiv-1-positive patienter, der er behandlet med lamivudinholdige antiretroviraler og giver høj resistens over for lamivudin. Ved fremkomst af M184V tyder *in vitro*-data på, at lamivudin stadig har antiretroviral aktivitet (formentlig på grund af svækkede vira). Den kliniske relevans af disse fund er ikke fastslået. De tilgængelige kliniske data er meget begrænsede og udelukker konklusioner. Behandling med andre NRTI'er vil under alle omstændigheder være at foretrække frem for at fortsætte behandling med lamivudin. Ved fremkomst af M184V-mutationer bør man kun overveje at fortsætte med lamivudin i de tilfælde, hvor der ikke længere er andre virksomme NRTI'er.

Der er påvist klinisk signifikant reduktion af følsomhed over for abacavir i kliniske isolater fra patienter med ukontrolleret virusreplikation, som tidligere er behandlet med, og nu er resistente over for, andre nukleosidinhibitorer. I en metaanalyse med fem kliniske studier, blev ABC tilføjet for at intensivere behandlingen. 123 (74 %) ud af de 166 forsøgspersoner havde M184V/I, 50 (30 %) havde T215Y/F, 45 (27 %) havde M4IL, 30 (18 %) havde K70R og 25 (15 %) havde D67N. K65R blev ikke fundet, og L74V og Y115F forekom sjældent (≤ 3 %). Den logistiske regressionsmodel for den prædiktive værdi af genotype (justeret for baseline-plasma-hiv-1-RNA [vRNA], CD4+-celletal, antal og varighed af tidligere antiretrovirale behandlinger) viste, at tilstedeværelsen af 3 eller flere NRTI-resistens-forbundne mutationer var forbundet med nedsat respons i uge 4 ($p = 0,015$) eller 4 eller flere mutationer ved median uge 24 ($p \leq 0,012$). Ydermere kan 69-indsættelseskomplekset eller Q151M-mutationen, sædvanligvis fundet i kombination med A62V, V75I, F77L og F116Y, forårsage et højt niveau af resistens over for abacavir.

Revers transkriptase-mutation ved baseline	Uge 4 (n = 166)		
	n	Median ændring vRNA (log ₁₀ c/ml)	Procent med < 400 pr. ml vRNA
Ingen	15	-0,96	40 %
M184V alene	75	-0,74	64 %
En NRTI-mutation	82	-0,72	65 %
To NRTI-forbundne mutationer	22	-0,82	32 %
Tre NRTI-forbundne mutationer	19	-0,30	5 %
Fire eller flere NRTI-forbundne mutationer	28	-0,07	11 %

Fænotyperesistens og krydsresistens

Fænotyperesistens over for abacavir kræver M184V med mindst en anden abacavir-mutation eller M184V med flere TAM'er. Fænotypisk krydsresistens over for andre NRTI'er med kun M184V- eller M184I-mutationen er begrænset. Zidovudin, didanosin, stavudin og tenofovir fastholder deres antiretrovirale aktiviteter mod sådanne hiv-1-varianter. Tilstedeværelsen af M184V sammen med K65R giver mulighed for krydsresistens mellem abacavir, tenofovir, didanosin og lamivudin. Ligeledes kan tilstedeværelsen af M184V sammen med L74V være årsag til krydsresistens mellem abacavir, didanosin og lamivudin. Tilstedeværelsen af M184V sammen med Y115F kan være årsag til krydsresistens mellem abacavir og lamivudin. Let tilgængelige algoritmer til bedømmelse af genotypisk lægemiddelresistens og kommercielt tilgængelige resistenstest har fastsat kliniske "cut offs" for reduceret aktivitet af abacavir og lamivudin som separate lægemidler. Disse forudsiger følsomhed, delvis følsomhed eller resistens baseret på enten direkte målinger af følsomheden eller ved beregning af fænotypen for hiv-1-resistens ud fra den virale genotype. Gældende resistens-algoritmer kan vejlede om hensigtsmæssig anvendelse af abacavir og lamivudin.

Krydsresistens mellem abacavir eller lamivudin og antiretroviraler fra andre grupper, f.eks. PI'er eller NNRTI'er, er usandsynlig.

Kliniske erfaringer

Klinisk erfaring med kombination af abacavir og lamivudin som et én gang daglig regime er primært baseret på fire studier med behandlingsnaive forsøgspersoner, CNA30021, EPZ104057 (HEAT-studiet), ACTG5202 og CNA109586 (ASSERT-studiet) samt to studier med behandlingserfarne forsøgspersoner, CAL30001 og ESS30008.

Behandlingsnaive patienter

Kombinationen af abacavir og lamivudin som et én gang dagligt regime er støttet af et 48 ugers multicenter, dobbeltblindet, kontrolleret studie (CNA30021) med 770 hiv-inficerede, behandlingsnaive voksne. Disse var primært asymptomatiske hiv-inficerede patienter (CDC-stadie A). De blev randomiseret til at få enten abacavir (ABC) 600 mg én gang daglig eller 300 mg 2 gange daglig i kombination med lamivudin 300 mg én gang daglig og efavirenz 600 mg én gang daglig. Resultaterne er sammenfattet i undergrupper i tabellen nedenfor:

Effektudbytte ved uge 48 i CNA30021 ved baseline-hiv-1-RNA og CD4-kategorier (ITT-e TLOVR ART-naive patienter).

	ABC en/dag +3TC+EFV (n=384)	ABC to/dag +3TC+EFV (n=386)
ITT-E population TLOVR analyse	Andel med hiv-1-RNA <50 kopier/ml	
Alle forsøgspersoner	253/384 (66 %)	261/386 (68 %)
Baseline-RNA-kategori <100,000 kopier/ml	141/217 (65 %)	145/217 (67 %)
Baseline-RNA-kategori ≥ 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-reduktion i hiv-RNA eller < 50 kopier/ml Alle patienter	372/384 (97 %)	373/386 (97 %)

Ensartet klinisk succes (punkttestimat for behandlingsforskel: 1,7; 95 % CI: -8,4; 4,9) blev observeret for begge regimer. Ud fra disse resultater kan det konkluderes med 95 % konfidens, at den sande forskel ikke er større end 8,4 % til fordel for to gange daglig regimet. Denne potentielle forskel er tilstrækkelig lille til at drage en overordnet konklusion om non-inferioritet af abacavir én gang daglig over for abacavir 2 gange daglig.

Der var en lav, ensartet virusbyrde (udgangsværdi > 50 kopier/ml) i både én gang daglig og to gange daglig behandlingsgrupperne (henholdsvis 10 % og 8 %). I den lille sample størrelse for genotypeanalyse var der en tendens mod en større frekvens af NRTI-associerede mutationer i én gang daglig *versus* to gange daglig abacavir regimet. Ingen holdbar konklusion kunne drages ud fra de begrænsede data fra dette studie.

Der er modstridende data i nogle sammenlignende studier med Kivexa (*HEAT*, *ACTG5202* og *ASSERT*): EPZ104057 (*HEAT*-studiet) var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenter-studie, der forløb over 96 uger. Dette studie havde som primært formål at evaluere den relative effekt af abacavir/lamivudin (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) og tenofovir/emtricitabin (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), begge administreret en gang daglig i kombination med lopinavir/ritonavir (LPV/r, 800 mg/200 mg) hos hiv-inficerede, behandlingsnaive voksne. Den primære effektanalyse blev foretaget ved uge 48 med fortsættelse af studieforløbet indtil uge 96 og demonstrerede non-inferioritet. Resultaterne er sammenfattet nedenfor:

**Virologisk respons baseret på plasma-hiv-1-RNA < 50 kopier/ml ved uge 48
ITT-eksponeret population, "Missing = Failure switch" inkluderet**

Virologisk respons	ABC/3TC + LPV/r (N = 343)		TDF/FTC + LPV/r (N = 345)	
	Uge 48	Uge 96	Uge 48	Uge 96
Overordnet respons (stratificeret ved 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 %)

Samme virologiske respons blev set ved begge behandlingsregimer (punkttestimat for behandlingsforskel ved uge 48: 0,39 %; 95 % CI: -6,63; 7,40).

Studiet ACTG5202 var et multicenter, randomiseret, sammenlignende studie af dobbeltblindet abacavir/lamivudin eller emtricitabin/tenofovir i kombination med open-label efavirenz eller atazanavir/ritonavir hos behandlingsnaive patienter inficerede med hiv-1. Patienterne blev stratificeret ved en screening baseret på plasmaniveau af hiv-1-RNA på < 100.000 kopier/ml og ≥ 100.000 kopier/ml. En interimanalyse af data fra ACTG5202 afslørede, at abacavir/lamivudin var associeret med en statistisk signifikant højere risiko for virologisk svigt sammenlignet med emtricitabin/tenofovir (defineret som virusbyrde > 1.000 kopier/ml ved eller efter 16 uger og før 24 uger eller hiv-RNA-niveau > 200 kopier/ml ved eller efter 24 uger) hos patienter med en virusbyrde ≥ 100.000 kopier/ml ved screening (estimeret risikoratio: 2,33; 95 % CI: 1,46; 3,72; p=0,0003). Komiteen til overvågning af datasikkerhed (DSMB) anbefalede, at det på baggrund af de observerede effektforskelle blev overvejet at ændre i behandlingsregimet for alle patienter i gruppen med høj virusbyrde. Patienter i gruppen med lav virusbyrde forblev blinde og deltog fortsat i studiet.

Analyse af data fra patienter i gruppen med lav virusbyrde viste ingen påviselig forskel mellem nukleosid backbones hos andelen af patienter, der ikke havde virologisk svigt ved uge 96.

Resultaterne er vist nedenfor:

- 88,3 % i ABC/3TC-gruppen *versus* 90,3 % i TDF/FTC-gruppen; begge grupper blev samtidig behandlet med atazanavir/ritonavir som tredje lægemiddel. Behandlingsforskel -2,0 % (95 % CI: -7,5 %; 3,4 %).
- 87,4 % i ABC/3TC-gruppen *versus* 90,3 % i TDF/FTC-gruppen, begge grupper blev samtidig behandlet med efavirenz som tredje lægemiddel. Behandlingsforskel -1,8 % (95 % CI: -7,5 %; 3,9 %).

Studiet CNA109586 (ASSERT-studiet) var et multicenter, open-label, randomiseret studie af abacavir/lamivudin (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) og tenofovir/emtricitabin (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), begge administreret én gang daglig i kombination med efavirenz (EFV, 600 mg) hos antiretroviralterapi- (ART)-naive, HLA-B*5701-negative, hiv-1-inficerede voksne patienter. De virologiske resultater er sammenfattet i tabellen nedenfor:

Virologisk respons ved uge 48. ITT-eksponeret population < 50 kopier/ml TLOVR

	ABC/3TC + EFV (N = 192)	TDF/FTC + EFV (N = 193)
Overordnet respons	114/192 (59 %)	137/193 (71 %)
Respons ved baseline-hiv-1-RNA < 100.000 kopier/ml	61/95 (64 %)	62/83 (75 %)
Respons ved baseline-hiv-1-RNA ≥ 100.000 kopier/ml	53/97 (55 %)	75/110 (68 %)

Ved uge 48 blev et lavere virologisk respons observeret for ABC/3TC sammenlignet med TDF/FTC (punkttestimat for behandlingsforskel: 11,6 %; 95 % CI: 2,2; 21,1).

Behandlingserfarne patienter

Data fra to studier, CAL30001 og ESS30008, demonstrerede, at den virologiske virkning af Kivexa én gang daglig var den samme som af abacavir 300 mg 2 gange daglig plus lamivudin 300 mg én gang daglig eller 150 mg 2 gange daglig hos behandlingserfarne patienter.

I studiet CAL30001 blev 182 tidligere behandlede patienter med virologisk svigt randomiseret, og de fik enten Kivexa én gang daglig eller abacavir 300 mg 2 gange daglig plus lamivudin 300 mg én gang daglig, begge i kombination med tenofovir og en PI eller en NNRTI i 48 uger. Ensartede reduktioner i hiv-1-RNA målt som det gennemsnitlige areal under kurven minus baseline blev observeret, hvilket indikerer, at Kivexa-gruppen var non-inferiør over for gruppen med abacavir plus lamivudin 2 gange daglig (A_{AUCMB} , henholdsvis -1,65 $\log_{10}$ kopier/ml *versus* -1,83 $\log_{10}$ kopier/ml, 95 % CI: -0,13; 0,38). Forholdet mellem hiv-1-RNA < 50 kopier/ml (50 % *versus* 47 %) og < 400 kopier/ml (54 % *versus* 57 %) ved uge 48 var ligeledes ensartet i hver gruppe (ITT population). Da der imidlertid kun var moderat erfarne patienter inkluderet i dette studie, med en uligevægt i baseline virusbyrde mellem armene, skal disse resultater tolkes med forsigtighed.

I studiet ESS30008 blev 260 patienter, med virologisk suppression på et "first line" behandlingsregime bestående af abacavir 300 mg plus lamivudin 150 mg begge givet 2 gange daglig og en PI eller NNRTI, randomiseret til at fortsætte dette regime eller at skifte til Kivexa plus PI eller NNRTI i 48 uger. Resultaterne ved uge 48 indikerede, at Kivexa-gruppen kunne associeres med et ensartet virologisk udfald (non-inferiør) sammenlignet med abacavir plus lamivudin gruppen baseret på forholdet mellem individer med hiv-1-RNA < 50 kopier/ml (henholdsvis 90 % og 85 %, 95 % CI: -2,7; 13,5).

En genotypisk sensitivitetsscore (GSS) for kombination af abacavir og lamivudin er ikke fastlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Tabellen viser andelen af behandlingserfarne patienter i CAL30001-studiet med hiv-RNA < 50 kopier/ml ved uge 48 opdelt efter genotypisk sensitivitetsscore ved optimeret baggrundsbehandling (OBT).

Behandlingsresponsen blev også evalueret i forhold til antallet af "major IAS-USA-definerede mutationer rettet mod abacavir eller lamivudin" og "multi-NRTI-resistens-associerede mutationer" ved baseline. GSS blev skaffet fra Monogramrapporter, hvor følsomme vira er tildelt værdierne '1-4' baseret på antallet af lægemidler i regimet, og vira med nedsat følsomhed er tildelt værdien '0'. Genotypisk sensitivitetsscore ved baseline kunne ikke skaffes for alle patienter. Andelen af patienter i CAL30001 med GSS-score på < 2 eller ≥ 2 og suppression til < 50 kopier/ml ved uge 48 var sammenlignelige i de 2 behandlingsarme, abacavir én gang daglig og abacavir 2 gange daglig.

Andel af patienter i CAL30001 med < 50 kopier/ml ved uge 48 efter genotypisk sensitivitetsscore i OBT og antal mutationer ved baseline

	ABC / 3TC FDC 1 x dgl. (n=94)				ABC 2 x dgl. +3TC 1 x dgl. (n=88)
	Antal baseline-mutationer ¹				
GSS i OBT	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 %)
Ikke kendt	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 Major IAS-USA definerede mutationer rettet mod abacavir eller lamivudin og multi-NRTI-resistens-associerede mutationer

For studierne CNA109586 (ASSERT) og CNA30021 hos behandlingsnaive patienter blev genotype-data kun opnået for en undergruppe af patienterne ved screening eller ved baseline, samt for de patienter, der faldt indenfor kriterierne for virologisk svigt. Delmængden af data, der er tilgængelig fra denne undergruppe af patienter fra studiet CNA30021, er listet nedenfor, men skal tolkes med forsigtighed. Bestemmelse af lægemiddelfølsomhed blev udført for hver patients virale genotype ved hjælp af ANRS 2009 hiv-1-genotypiske algoritme for lægemiddelresistens. Hvert følsomt lægemiddel i regimet blev tildelt en score på 1, og lægemidler, hvor ANRS-algoritmen forudsagde resistens, blev tildelt værdien '0'.

Andel af patienter i CNA30021 med < 50 kopier/ml ved uge 48 efter genotypisk sensitivitetsscore i OBT og antal mutationer ved baseline

	ABC 1 x dgl. + 3TC 1 x dgl. + EFV 1 x dgl. (N=384)				ABC 2 x dgl. + 3TC 1 x dgl. + EFV 1 x dgl. (N=386)
	Antal baseline-mutationer ¹				
GSS i OBT	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 Major IAS-USA (dec 2009) definerede mutationer rettet mod abacavir eller lamivudin

Pædiatrisk population

Indenfor rammerne af et randomiseret, kontrolleret multicenterstudie med hiv-inficerede pædiatriske patienter blev der foretaget en sammenligning af dosering 1 gang daglig *versus* 2 gange daglig af abacavir og lamivudin. I ARROW-studiet (COL105677) blev 1.206 pædiatriske patienter i alderen fra 3 måneder til

17 år doseret i henhold til deres vægt, på basis af dosisanbefalingerne fra WHO's behandlingsguidelines (*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006*).

Efter 36 uger på abacavir og lamivudin doseret 2 gange daglig blev 669 kvalificerede patienter randomiseret til enten at fortsætte med dosering 2 gange daglig eller skifte til dosering 1 gang daglig med abacavir og lamivudin i mindst 96 uger yderligere. Indenfor denne population var der 104 patienter, der vejede mindst 25 kg, som fik 600 mg abacavir og 300 mg lamivudin givet 1 gang daglig som Kivexa med en median behandlingsvarighed på 596 dage.

Blandt de 669 randomiserede patienter (alder fra 12 måneder til ≤ 17 år) blev det påvist, at gruppen, som fik abacavir/lamivudin 1 gang daglig, var non-inferior til gruppen doseret 2 gange daglig, i henhold til den præ-definerede non-inferioritetsmargen på -12 %, for det primære endepunkt på < 80 c/ml ved uge 48 såvel som ved uge 96 (sekundært endepunkt). Alle andre testede grænseværdier (< 200 c/ml, < 400 c/ml, < 1000 c/ml) faldt ligeledes inden for denne non-inferioritetsmargen. Subgruppe-analyse for heterogenitet af dosering 1 gang daglig *versus* 2 gange daglig viste ingen signifikant effekt af køn, alder eller virusbelastning ved randomisering. Konklusionerne understøtter non-inferioritet uanset analysemetode.

Blandt de 104 patienter, som fik Kivexa, inklusive dem, der vejede mellem 40 kg og 25 kg, sås samme niveau af viral suppression.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fastdosiskombinationstabletten af abacavir/lamivudin (FDC) er vist at være bioækvivalent med lamivudin og abacavir administreret separat. Dette blev demonstreret i en enkeltdosis, 3-vejs overkrydsningsbioækvivalensstudie med FDC (fastende) *versus* 2 x 300 mg abacavir-tabletter plus 2 x 150 mg lamivudin-tabletter (fastende) mod FDC givet med et måltid med højt fedtindhold til raske frivillige ($n=30$). I det fastende stadie var der ingen signifikant forskel på graden af absorption, målt som arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) og maksimal serumkoncentration ($C_{\max}$), for hver komponent. Der blev heller ikke observeret klinisk signifikant effekt af fødeindtagelse ved indgift af FDC til fastende eller med fødeindtagelse. Disse resultater indikerer, at FDC kan tages med eller uden mad. De farmakokinetiske egenskaber for lamivudin og abacavir er beskrevet nedenfor.

Absorption

Abacavir og lamivudin absorberes hurtigt og godt fra mave-tarmkanalen efter oral administration. Den absolutte biotilgængelighed af oral abacavir og lamivudin hos voksne er henholdsvis omkring 83 % og 80-85 %. Efter oral administration er gennemsnitstiden ($t_{\max}$) for at opnå maksimal serumkoncentration ($C_{\max}$) omkring 1,5 time og 1,0 time for henholdsvis abacavir og lamivudin. Efterfølgende en enkeltdosis af 600 mg abacavir er (CV) $C_{\max}$ 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28 %) og (CV) AUC_{∞} er 11,95 $\mu\text{g} \cdot \text{t/ml}$ (21 %). Efterfølgende flerdosis oral administration af lamivudin 300 mg én gang daglig i syv dage er (CV) steady state $C_{\max}$ 2,04 $\mu\text{g/ml}$ (26 %) og (CV) AUC_{24} er 8,87 $\mu\text{g} \cdot \text{t/ml}$ (21 %).

Distribution

Intravenøse studier med abacavir og lamivudin viste, at det gennemsnitlige fordelingsvolumen er henholdsvis 0,8 og 1,3 l/kg. *In vitro*-studier for plasmaproteinbinding indikerer, at abacavir kun i begrænset til moderat omfang (~ 49 %) bindes til humane plasmaproteiner ved terapeutiske koncentrationer. Lamivudin udviser lineær farmakokinetik i hele det terapeutiske doseringsinterval med begrænset binding til plasmaprotein *in vitro* (< 36 %). Dette indikerer en lille sandsynlighed for interaktioner med andre lægemidler ved fortrængning af plasmaproteinbinding.

Data viser, at abacavir og lamivudin penetrerer centralnervesystemet (CNS) og når ud i cerebrospinalvæsken (CSF). Studier med abacavir demonstrerer et fordelingsforhold mellem CSF og

plasma AUC på mellem 30 % og 44 %. De observerede værdier for maksimale plasmakoncentrationer er 9 gange større end IC_{50} for abacavir, som er 0,08 µg/ml eller 0,26 µM, når der gives 600 mg abacavir 2 gange daglig. Den gennemsnitlige fordeling af CSF/serum lamivudin koncentrationer 2-4 timer efter oral administration var ca. 12 %. Det sande omfang af CNS penetrationen for lamivudin og dets sammenhængen med klinisk effekt er ukendt.

Biotransformation

Abacavir metaboliseres hovedsageligt i leveren, og ca. 2 % af den administrerede dosis udskilles uomdannet via nyrene. De primære metaboliseringsveje hos mennesker er ved hjælp af alkoholdehydrogenase og glukuronidering til dannelse af 5'-carboxylsyre og 5'-glucuronid, som udgør ca. 66 % af den administrerede dosis. Disse metabolitter udskilles i urinen.

Metabolismen af lamivudin sker ved en mindre elimination. Lamivudin udskilles hovedsageligt uomdannet ved renal ekskretion. Sandsynligheden for metaboliske interaktioner mellem lamivudin og andre lægemidler er lav på grund af begrænset levermetabolisme (5-10 %) og lav plasmaproteinbinding.

Elimination

Den gennemsnitlige halveringstid af abacavir er ca. 1,5 time. Efter multiple orale doser af abacavir 300 mg 2 gange daglig er der ingen betydende akkumulering af abacavir. Elimination af abacavir sker via hepatisk metabolisme med efterfølgende udskillelse af metabolitterne primært i urinen. Metabolitter og uomdannet abacavir i urinen udgør ca. 83 % af den administrerede dosis abacavir. Resten elimineres i fæces.

Den observerede halveringstid for lamivudin er 18 til 19 timer. Den gennemsnitlige systemiske clearance af lamivudin er omkring 0,32 l/t/kg, hovedsageligt ved renal clearance (> 70 %) via det organisk kationiske transportsystem. Undersøgelser af patienter med nedsat nyrefunktion viser, at elimination af lamivudin påvirkes ved nyreinsufficiens. Kivexa anbefales ikke til patienter med en kreatininclearance på < 30 ml/min, da nødvendig dosisjustering ikke er mulig (se pkt. 4.2).

Intracellulær farmakokinetik

I et studie af 20 hiv-inficerede patienter, der fik abacavir 300 mg 2 gange daglig, med kun én 300 mg dosis indtaget før prøveudtagning efter 24 timer, var den geometriske gennemsnitlige carbovir-TP intracellulære halveringstid 20,6 timer sammenlignet med den geometriske gennemsnitlige abacavir plasmahalveringstid i dette studie på 2,6 timer. I et "crossover-studie" med 27 hiv-inficerede patienter fandt man en højere intracellulær eksponering af carbovir-TP ved behandling med 600 mg abacavir én gang daglig ($AUC_{24,ss} + 32 \%$, $C_{max24,ss} + 99 \%$ og $C_{trough} + 18 \%$) sammenlignet med behandling med 300 mg 2 gange daglig. Hos patienter der får lamivudin 300 mg én gang daglig, er den terminale intracellulære halveringstid for lamivudin-TP og lamivudin plasmahalveringstid den samme (henholdsvis 16-19 timer og 18-19). I et "crossover-studie" med 60 raske frivillige fandt man identiske intracellulære lamivudin-TP farmakokinetiske parametre ($AUC_{24,ss}$ og $C_{max24,ss}$) eller lavere værdier ($C_{trough} - 24 \%$) ved behandling med lamivudin 300 mg én gang daglig sammenlignet med behandling med lamivudin 150 mg 2 gange daglig. Disse data støtter brugen af lamivudin 300 mg og abacavir 600 mg én gang daglig til behandling af hiv-inficerede patienter. Derudover er effekten og sikkerheden af denne kombination, givet én gang daglig, blevet demonstreret i et pivotalt klinisk studie (CNA30021 – se Klinisk erfaring).

Særlige patientpopulationer

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetiske data foreligger separat for abacavir og lamivudin.

Abacavir metaboliseres primært i leveren. Abacavirs farmakokinetik er blevet undersøgt hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh score 5-6), der fik en enkelt dosis på 600 mg; den mediane (interval) AUC var 24,1 (10,4 - 54,8) mikrog-time/ml. Resultaterne viste, at AUC for abacavir i gennemsnit (90 % CI) steg 1,89 gange (1,32 - 2,70), og abacavirs halveringstid steg 1,58 gange (1,22 - 2,04). En definitiv anbefaling for dosisreduktion til patienter med let nedsat leverfunktion kan ikke gives på grund af en betydelig variation i eksponeringen af abacavir.

Data indhentet hos patienter med moderat til svær nedsat leverfunktion viser at lamivudins farmakokinetik ikke er signifikant påvirket af nedsat leverfunktion.

Baseret på data for abacavir, anbefales Kivexa ikke til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetiske data er alene tilgængelige for abacavir og lamivudin. Abacavir metaboliseres primært i leveren, og ca. 2 % abacavir udskilles uomdannet i urinen. Farmakokinetikken af abacavir hos patienter med nyresvigt svarer til den hos patienter med normal nyrefunktion. Studier med lamivudin viser at plasmakoncentrationer (AUC) øges hos patienter med nedsat nyrefunktion på grund af nedsat clearance. Kivexa anbefales ikke til patienter med en kreatininclearance på < 30 ml/min, da nødvendig dosisjustering ikke er mulig (se pkt. 4.2).

Ældre

Ingen farmakokinetiske data er tilgængelige for patienter over 65 år.

Børn

Orale formuleringer af abacavir absorberes godt og hurtigt, når det administreres til børn. Pædiatriske farmakokinetiske studier har vist, at administration 1 gang daglig giver et AUC₂₄ ækvivalent til administration 2 gange daglig for både oral opløsning og tabletter, når den totale daglige dosis var den samme.

Den absolutte biotilgængelighed af lamivudin (ca. 58-66 %) var lavere og mere variabel hos pædiatriske patienter under 12 år. I pædiatriske farmakokinetiske studier blev det dog vist, at tabletformuleringer, som blev administreret 1 gang daglig, gav en AUC₂₄, som var ækvivalent til AUC₂₄ ved administration 2 gange daglig, når den totale daglige dosis var den samme.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Med undtagelse af en negativ *in vivo* rotte-micronucleus-test er der ingen tilgængelige data for effekten af kombinationen mellem abacavir og lamivudin i dyr.

Mutagenitet og karcinogenicitet

Hverken abacavir eller lamivudin var mutagene i bakterieforsøg, men i analogi med andre nukleosidanaloger hæmmer de cellulær DNA-replikation i *in vitro* test med celler fra pattedyr, såsom i lymfetesten udført på mus. Resultaterne af en *in vivo* rotte micronucleustest med abacavir og lamivudin i kombination var negative.

Lamivudin var ikke genotoksisk *in vivo* ved doser, der medførte plasmakoncentrationer op til 40-50 gange højere end kliniske plasmakoncentrationer. Abacavir har et svagt potentiale for at forårsage kromosomskader *in vitro* og *in vivo* ved høje testkoncentrationer.

Det karcinogene potentiale af en kombination af abacavir og lamivudin er ikke blevet testet. Ved langtidskarcinogenicitetsundersøgelser hos rotter og mus viste lamivudin intet karcinogent potentiale. Karcinogenicitetsundersøgelser hos mus og rotter af oralt administreret abacavir viste en stigning i forekomsten af ond- og godartede tumorer. Ondartede tumorer opstod i forhudskirtlen hos hannerne og i clitoriskirtlen hos hunnerne hos begge arter, og hos rotter i skjoldbruskkirtlen hos hanner og i leveren, urinblæren, lymfekirtler og i underhuden hos hunner.

Størstedelen af tumorerne opstod ved den højeste dosis af abacavir på 330 mg/kg/dag hos mus og 600 mg/kg/dag hos rotter. Tumorer i forhudskirtlen opstod dog ved en dosis på 110 mg/kg hos mus. Den systemiske eksponering, hvor der ikke var nogen effekt hos mus og rotter, svarede til 3 og 7 gange den systemiske eksponering hos mennesker under behandling. Så længe den kliniske relevans af disse fund er ukendt, indikerer disse data, at den karcinogene risiko hos mennesker opvejes af de potentielle kliniske fordele.

Toksicitet ved gentagen dosering

I non-kliniske toksikologiske undersøgelser blev det påvist, at behandling med abacavir øgede levervægten hos rotter og aber. Den kliniske relevans af dette er ukendt. Fra kliniske studier er der ingen tegn på, at abacavir skulle være hepatotoksisk. Desuden er der ikke hos mennesker observeret autoinduktion af metabolismen af abacavir eller induktion af metabolismen af andre stoffer, som metaboliseres i leveren.

Let myokardiel degeneration i hjertet hos mus og rotter blev observeret efter administration af abacavir i to år. Den systemiske eksponering svarede til 7-24 gange den forventede systemiske eksponering hos mennesker. Den kliniske relevans af dette fund er ikke fastlagt.

Reproduktionstoksicitet

I reproduktionstoksicitetsundersøgelser i dyr blev det vist at lamivudin og abacavir passerer placenta.

Lamivudin var ikke teratogent i dyrestudier, men der var indikationer for en øgning af tidlig fosterdød i kaniner efter en relativ lille systemisk eksponering; sammenligneligt med hvad der set i mennesker. En lignende effekt er ikke set hos rotter selv efter meget høj systemisk eksponering.

I reproduktionstoksicitetsundersøgelser blev der observeret embryo- og føtal-toksicitet hos rotter, men ikke hos kaniner. Disse fund inkluderede nedsat fostervægt, føtale ødemer og øget antal skeletale variationer/misdannelser, tidlig intrauterin død og dødsfødsler. Der kan ikke drages nogen konklusion med hensyn til det teratogene potentiale for abacavir som følge af denne embryo- og føtal-toksicitet.

En fertilitetsundersøgelse hos rotter viste, at abacavir ikke påvirkede hanlig eller hunlig fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

magnesiumstearat
mikrokrystallinsk cellulose
natriumstivelsesglycolat

Filmovertrek

Opadry Orange YS-1-13065-A indeholdende:
hypromellose
titandioxid
macrogol 400
polysorbat 80
sunset yellow FCF (E110)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

30 tabletter i uigennemsigtige hvide (PVC/PVDC/aluminium/papir) børnesikrede blisterpakninger.

Multipakninger indeholdende 90 (3 pakker med 30) tabletter i uigennemsigtige hvide (PVC/PVDC/aluminium/papir) børnesikrede blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. december 2004
Dato for seneste fornyelse: 17. november 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON BLISTERPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Kivexa 600 mg/300 mg filmovertrukne tabletter
abacavir/lamivudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 600 mg abacavir (som sulfat) og 300 mg lamivudin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sunset yellow (E110), se indlægssedlen for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Afriv vedlagte oplysningskort, det indeholder vigtige oplysninger om sikkerheden

ADVARSEL! Kontakt STRAKS din læge i tilfælde af symptomer, der tyder på overfølsomhedsreaktioner

”Træk her”

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/04/298/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

kivexa

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre etiket med 90 (3 pakninger med 30 fillovertrukne tabletter) (med Blue Box) indpakket i klar plastikfolie

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kivexa 600 mg/300 mg fillovertrukne tabletter
abacavir/lamivudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fillovertrukket tablet indeholder 600 mg abacavir (som sulfat) og 300 mg lamivudin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sunset yellow (E110), se indlægssedlen for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning indeholdende 90 (3 pakker, der hver indeholder 30) fillovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

ADVARSEL! Kontakt STRAKS din læge i tilfælde af symptomer, der tyder på overfølsomhedsreaktioner

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/04/298/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**Multipakninger med 90 (3 pakninger med 30 filmovertrukne tabletter) – uden blue box -
YDRE KARTON BLISTERPAKNING (UDEN BLUE BOX)
30 TABLETTER**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kivexa 600 mg/300 mg filmovertrukne tabletter
abacavir/lamivudin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 600 mg abacavir (som sulfat) og 300 mg lamivudin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sunset yellow (E110), se indlægssedlen for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter
Del af multipakning. Disse pakninger sælges ikke enkeltvis.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Afriv vedlagte oplysningskort, det indeholder vigtige oplysninger om sikkerheden

ADVARSEL! Kontakt STRAKS din læge i tilfælde af symptomer, der tyder på overfølsomhedsreaktioner

”Træk her”

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**13. BATCHNUMMER**

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

kivexa

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kivexa 600 mg/300 mg tabletter
abacavir/lamivudin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

ViiV Healthcare BV

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

KIVEXA TABLETTER OPLYSNINGSKORT

SIDE 1

VIGTIGT - OPLYSNINGSKORT Kivexa (abacavir / lamivudin) tabletter Hav altid dette kort med dig

Da Kivexa indeholder abacavir, kan nogle patienter, som tager Kivexa, få en overfølsomhedsreaktion (alvorlig allergisk reaktion), som **kan være livstruende**, hvis behandling med Kivexa fortsættes.

KONTAKT DIN LÆGE OMGÅENDE for at få at vide, om du skal stoppe med at tage Kivexa, hvis:

1) du får udslæt ELLER

2) du får et eller flere symptomer fra mindst TO af følgende grupper

- feber
- åndenød, ondt i halsen eller hoste
- kvalme, opkastning, diarré eller mavesmerter
- udtalt træthed, smerter eller en generel følelse af at være syg.

Hvis du er stoppet med at tage Kivexa på grund af denne reaktion, **MÅ DU ALDRIG TAGE** Kivexa eller andre lægemidler indeholdende abacavir (f.eks. Ziagen, Triumeq eller Trizivir) igen, da du **inden for timer** kan risikere et livstruende fald i blodtrykket eller at dø.

(se bagsiden)

SIDE 2

Du skal straks kontakte din læge, hvis du tror, du har en overfølsomhedsreaktion over for Kivexa. Skriv oplysningerne om din læge her:

Læge: Tlf.:

Hvis din læge ikke træffes, skal du hurtigst muligt søge anden lægehjælp (f.eks. skadestuen på det nærmeste hospital).

For generel information om Kivexa, kontakt GlaxoSmithKline Pharma A/S på tlf.: +45 36 35 91 00.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Kivexa 600 mg/300 mg filmovertrukne tabletter abacavir/lamivudin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

VIGTIGT – Overfølsomhedsreaktioner

Kivexa indeholder abacavir (der også er et aktivt stof i lægemidler som **Trizivir**, **Triumeq** og **Ziagen**). Nogle personer, der tager abacavir, kan få en **overfølsomhedsreaktion** (en alvorlig allergisk reaktion), som kan være livstruende, hvis de fortsætter med at tage lægemidler indeholdende abacavir.

Læs omhyggeligt alle oplysningerne i boksen 'Overfølsomhedsreaktioner' under punkt 4 i denne indlægsseddel.

Der er vedlagt et **oplysningskort** i pakningen med Kivexa for at gøre dig og sundhedspersonalet opmærksom på overfølsomhed over for abacavir. **Tag kortet ud og hav det altid på dig.**

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Kivexa
3. Sådan skal du tage Kivexa
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Kivexa anvendes til behandling af hiv-infektioner (humant immundefektvirus) hos voksne, unge og børn, der vejer mindst 25 kg.

Kivexa indeholder to aktive stoffer, der anvendes til at behandle hiv-infektioner: abacavir og lamivudin. Disse aktive stoffer tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes *nukleosidanalog revers transkriptasehæmmere (NRTI'er)*.

Kivexa helbreder ikke hiv-infektionen, men nedsætter mængden af virus i kroppen og holder den på et lavt niveau. Kivexa øger også antallet af CD4-celler i dit blod. CD4-celler er en type hvide blodceller, der spiller en vigtig rolle, når kroppen skal bekæmpe infektioner.

Ikke alle reagerer ens på behandlingen med Kivexa. Din læge vil følge virkningen af din behandling.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Kivexa

Tag ikke Kivexa

- hvis du er **allergisk** (overfølsom) over for abacavir (eller andre lægemidler, der indeholder abacavir f.eks. **Trizivir**, **Triumeq** eller **Ziagen**), lamivudin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6)

Læs grundigt alle oplysninger om overfølsomhedsreaktioner under punkt 4

Tal med lægen, hvis du mener, at noget af ovenstående gælder for dig. **Tag ikke Kivexa.**

Vær ekstra forsigtig med at tage Kivexa

Nogle personer, der tager Kivexa eller andre kombinationsbehandlinger mod hiv, har større risiko for at få alvorlige bivirkninger end andre. Vær opmærksom på, at du har en større risiko:

- hvis du har en **middelsvær eller svær leversygdom**
- hvis du tidligere har haft en **leversygdom**, herunder hepatitis B eller C (hvis du har hepatitis B, må du ikke stoppe med at tage Kivexa uden at tale med lægen først, da det kan få din hepatitis til at blusse op igen)
- hvis du er svært **overvægtig** (særligt hvis du er kvinde).
- hvis du har en **nyresygdom**.

Tal med lægen, hvis noget af ovenstående gælder for dig, før du tager Kivexa. Det kan være nødvendigt med ekstra kontrolbesøg, herunder blodprøver, mens du er i behandling. **Se punkt 4 for yderligere oplysninger.**

Overfølsomhedsreaktioner over for abacavir

Selv patienter, som ikke har genet HLA-B*5701, kan udvikle en **overfølsomhedsreaktion** (en alvorlig allergisk reaktion).

Læs alle oplysninger om overfølsomhedsreaktioner grundigt under punkt 4 i denne indlægsseddel.

Risiko for hjerte-kar-tilfælde

Det kan ikke udelukkes, at abacavir kan øge risikoen for at få et hjerte-kar-tilfælde.

Fortæl det til lægen, hvis du har hjerte-kar-problemer, hvis du ryger eller hvis du har andre sygdomme, der kan øge din risiko for hjerte-kar-sygdomme, såsom forhøjet blodtryk eller sukkersyge. Du må ikke stoppe med at tage Kivexa, medmindre lægen anbefaler dig at gøre det.

Hold øje med vigtige symptomer

Nogle personer, der tager lægemidler mod hiv-infektioner, får andre bivirkninger, der kan være alvorlige. Du skal kende til vigtige tegn og symptomer, du skal holde øje med, mens du tager Kivexa.

Læs oplysningerne under 'Andre bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv' under punkt 4 i denne indlægsseddel.

Brug af andre lægemidler sammen med Kivexa

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Husk at fortælle det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du begynder at tage andre lægemidler, mens du er i behandling med Kivexa.

Følgende lægemidler må ikke tages sammen med Kivexa:

- emtricitabin, til behandling af **hiv-infektion**.
- Andre lægemidler, der indeholder lamivudin, til behandling af **hiv-infektion** eller **hepatitis B-infektion**.
- høje doser af **sulfamethoxazol/trimethoprim**, til behandling af **bakterieinfektioner**.
- cladribin (mod **hårceleukæmi**).

Tal med lægen, hvis du tager et eller flere af disse lægemidler.

Nogle lægemidler kan påvirke Kivexas virkning og omvendt

Disse omfatter:

- **phenytoin**, til behandling af **epilepsi**.

Tal med lægen, hvis du tager phenytoin. Lægen vil eventuelt holde ekstra øje med din behandling, så længe du tager Kivexa.

- **methadon**, der anvendes som **erstatning for heroin**. Abacavir øger den hastighed, hvormed methadon udskilles fra kroppen. Hvis du tager methadon, vil lægen holde øje med, om du får abstinenser. Det kan være nødvendigt at ændre dosis af methadon.

Tal med lægen, hvis du tager methadon.

- lægemidler (ofte opløsninger), der indeholder **sorbitol eller andre sukkeralkoholer** (som f.eks. xylitol, mannitol, lactitol eller maltitol), hvis de anvendes regelmæssigt.

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager nogle af disse.

- **riociguat**, til behandling af **forhøjet blodtryk i blodkarrene** (lungearterierne), der fører blodet fra hjertet til lungerne. Din læge kan have brug for at reducere din riociguat-dosis, da abacavir kan øge niveauet af riociguat i blodet.

Graviditet

Det anbefales ikke at tage Kivexa under graviditet. Kivexa og lignende lægemidler kan give fosteret bivirkninger.

Hvis du har taget Kivexa under din graviditet, kan din læge bede om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske undersøgelser for at overvåge barnets udvikling. For de børn, hvis mødre har taget NRTI'er i løbet af graviditeten, opvejede fordelene ved beskyttelsen mod hiv risikoen ved bivirkningerne.

Amning

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Indholdsstofferne i Kivexa kan også udskilles i små mængder i mælken.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, **bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt**.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kivexa kan give bivirkninger der kan påvirke din evne til at køre bil eller betjene maskiner.

Tal med lægen om din evne til at køre bil eller betjene maskiner når du tager Kivexa.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Kivexa tabletter

Kivexa indeholder farvestoffet sunset yellow (E110), der kan forårsage overfølsomhedsreaktioner hos nogle mennesker.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Kivexa

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den sædvanlige dosis af Kivexa til voksne, unge og børn, som vejer mindst 25 kg, er én tablet én gang daglig.

Tabletterne skal synkes hele med vand. Kivexa kan tages med eller uden mad.

Hold regelmæssig kontakt med lægen

Kivexa hjælper med at holde din sygdom under kontrol. Du skal tage lægemidlet hver dag for at forhindre, at sygdommen forværres. Du kan stadig udvikle andre infektioner og sygdomme, der er forbundet med hiv-infektionen.

Hold kontakt med lægen, og stop ikke med at tage Kivexa uden at tale med lægen først.

Hvis du har taget for mange Kivexa tabletter

Kontakt lægen, skadestuen eller apotekspersonalet, hvis du har taget mere Kivexa end der står her, eller mere end lægen har foreskrevet.

Hvis du har glemt at tage Kivexa

Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt derefter behandlingen som før.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Det er vigtigt, at du tager Kivexa regelmæssigt, da der er større risiko for at få en overfølsomhedsreaktion, hvis du tager lægemidlet uregelmæssigt.

Hvis du holder op med at tage Kivexa

Hvis du er holdt op med at tage Kivexa af en eller anden grund – særligt hvis det er fordi, du mener, at du får bivirkninger, eller fordi du har en anden sygdom:

Tal med lægen, inden du begynder at tage Kivexa igen. Lægen vil undersøge, om dine bivirkninger skyldtes en overfølsomhedsreaktion. Hvis lægen mener, de kan være forårsaget af en overfølsomhedsreaktion, **vil lægen råde dig til aldrig mere at tage Kivexa eller nogen andre lægemidler, som indeholder abacavir (f.eks. Trizivir, Triumeq eller Ziagen).** Det er vigtigt, at du følger lægens råd.

Hvis lægen vurderer, at du kan begynde at tage Kivexa igen, bliver du muligvis bedt om at tage de første doser på et sted, hvor du hurtigt kan få lægehjælp, hvis det skulle blive nødvendigt.

4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-lægemidlet. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Når du bliver behandlet for hiv, kan det være svært at afgøre, om dine symptomer skyldes Kivexa eller andre lægemidler, eller om de skyldes hiv-sygdommen i sig selv. **Det er derfor meget vigtigt, at du fortæller lægen om enhver ændring i dit helbred.**

Selv patienter, som ikke har genet HLA-B*5701, kan udvikle en **overfølsomhedsreaktion** (en alvorlig allergisk reaktion) beskrevet i denne indlægsseddel under overskriften "Overfølsomhedsreaktioner".

Det er meget vigtigt, at du læser og forstår oplysningerne om denne alvorlige reaktion.

Ud over bivirkninger ved Kivexa nævnt nedenfor, kan du få andre sygdomme, når du får kombinationsbehandling mod hiv.

Det er vigtigt, at du læser oplysningerne under 'Andre bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv' senere i dette afsnit.

Overfølsomhedsreaktioner

Kivexa indeholder **abacavir** (der også er et aktivt stof i lægemidler som **Trizivir**, **Triumeq** og **Ziagen**). Abacavir kan forårsage en alvorlig allergisk reaktion, kendt som en overfølsomhedsreaktion. Disse overfølsomhedsreaktioner er set oftere hos patienter, som tager lægemidler, der indeholder abacavir.

Hvem får sådanne reaktioner?

Alle, der tager Kivexa, kan få en overfølsomhedsreaktion over for abacavir, der kan være livstruende, hvis de fortsætter med at tage Kivexa.

Du har større risiko for at få sådan en overfølsomhedsreaktion, hvis du har et gen, som kaldes **HLA-B*5701** (men du kan også få en reaktion, selvom du ikke har dette gen). Du skal derfor undersøges for, om du har dette gen, inden lægen ordinerer Kivexa. **Hvis du ved, at du har genet HLA-B*5701, skal du fortælle det til lægen, før du begynder at tage Kivexa.**

I et klinisk forsøg udviklede 3-4 ud af 100 patienter, der blev behandlet med abacavir, og som ikke havde et gen, som kaldes HLA-B*5701, en overfølsomhedsreaktion.

Hvad er symptomerne?

De almindeligste symptomer er:

- **feber** (høj kropstemperatur) og **udslæt**.

Andre almindelige symptomer:

- kvalme, opkastning, diarré, mavesmerter, udtalt træthed.

Andre symptomer:

Smerter i led og/eller muskler, hævelse af halsen, åndenød, ondt i halsen, hoste, lejlighedsvis hovedpine, øjenbetændelse (*konjunktivit*), mundsår, lavt blodtryk, snurren eller følelsesløshed i hænder og/eller fødder.

Hvornår optræder symptomerne?

En overfølsomhedsreaktion kan opstå på et hvilket som helst tidspunkt under behandling med Kivexa, men optræder normalt i de første 6 uger af behandlingen.

Kontakt lægen omgående:

1 hvis du får udslæt ELLER

2 hvis du får et eller flere symptomer fra mindst 2 af de følgende grupper:

- feber
- åndenød, ondt i halsen eller hoste
- kvalme, opkastning, diarré eller mavesmerter
- udtalt træthed eller smerter eller generel følelse af at være syg.

Lægen kan råde dig til at stoppe behandlingen med Kivexa.

Hvis du holder op med at tage Kivexa

Hvis du holder op med at tage Kivexa på grund af en overfølsomhedsreaktion, **må du ALDRIG MERE tage Kivexa eller andre lægemidler, der indeholder abacavir (f.eks. Trizivir, Triumeq eller Ziagen).** Hvis du gør det, kan du inden for få timer få et alvorligt blodtryksfald, der kan medføre død.

Hvis du er holdt op med at tage Kivexa af en eller anden grund – særligt hvis det er, fordi du mener, du har bivirkninger, eller fordi du har en anden sygdom:

Tal med lægen, inden du begynder at tage Kivexa igen. Lægen vil undersøge, om dine bivirkninger skyldtes en overfølsomhedsreaktion. Hvis lægen mener, de kan være forårsaget af en overfølsomhedsreaktion, **vil lægen råde dig til aldrig mere at tage Kivexa eller nogen andre lægemidler, som indeholder abacavir (f.eks. Trizivir, Triumeq eller Ziagen).** Det er vigtigt, at du følger lægens råd.

I nogle tilfælde er overfølsomhedsreaktioner opstået hos personer, der genoptog behandling med abacavir, og som kun havde et af symptomerne på oplysningskortet, før de stoppede med at tage lægemidlet.

I meget sjældne tilfælde er disse overfølsomhedsreaktioner opstået hos personer, der genoptog behandling med abacavir, og som ikke havde nogen symptomer på overfølsomhed, før de stoppede med at tage lægemidlet.

Hvis lægen vurderer, at du kan begynde at tage Kivexa igen, bliver du muligvis bedt om at tage de første doser på et sted, hvor du hurtigt kan få lægehjælp, hvis det skulle blive nødvendigt.

Hvis du er overfølsom over for Kivexa, skal du returnere alle dine Kivexa tabletter, så de kan blive destrueret korrekt. Spørg lægen eller apotekspersonalet til råds.

Der er vedlagt et **oplysningskort** i pakningen med Kivexa for at gøre dig og sundhedspersonalet opmærksom på overfølsomhedsreaktioner over for abacavir. **Tag kortet ud og hav det altid på dig.**

Almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** personer:

- overfølsomhedsreaktioner
- hovedpine
- opkastning
- kvalme
- diarré
- mavesmerter
- appetitløshed

- træthed, manglende energi
- feber (høj kropstemperatur)
- almen utilpashed
- søvnproblemer (*insomni*)
- muskelsmerter og ubehag
- ledsmerter
- hoste
- irriteret eller løbende næse
- udslæt
- hårtab.

Ikke almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 100** personer og kan ses i blodprøver:

- lavt antal røde blodceller (*anæmi*) eller lavt antal hvide blodceller (*neutropeni*)
- øget niveau af leverenzymmer
- nedsat antal af de blodceller, der har betydning for blodets evne til at størkne (*trombocytopeni*).

Sjældne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 1.000** personer:

- leversygdomme som gulsot, forstørret lever eller fedtlever, leverbetændelse (*hepatitis*)
- betændelse i bugspytkirtlen (*pankreatitis*)
- nedbrydning af muskelvæv.

Sjældne bivirkninger, der kan ses i blodprøver:

- stigning i mængden af et enzym, som kaldes *amylase*.

Meget sjældne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 10.000** personer:

- følelsesløshed, snurrende fornemmelse i huden (prikken og stikken)
- en følelse af svaghed i arme og ben
- udslæt, der kan danne blister, og som ligner små målskiver (mørk plet i midten omgivet af et lysere område, omsluttet af en mørk ring) (*erythema multiforme*)
- udbredt udslæt med blisterdannelse og hudafskalning, særligt omkring munden, næsen, øjnene og kønsdelene (*Stevens-Johnsons syndrom*) og i alvorlige tilfælde med hudafskalning på mere end 30 % af kroppens overflade (*toksisk epidermal nekrolyse*)
- for meget mælkesyre i blodet (laktacidose).

Kontakt straks lægen, hvis du får nogle af disse symptomer.

Meget sjældne bivirkninger, der kan ses i blodprøver:

- manglende dannelse af nye røde blodceller i knoglemarven (*pure red cell aplasi*).

Hvis du får bivirkninger

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller hvis du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Andre bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv

Kombinationsbehandling såsom Kivexa kan forårsage udvikling af andre sygdomme under behandlingen af hiv.

Symptomer på infektion eller betændelseslignende reaktioner (inflammation)

Gamle infektioner kan blusse op

Personer med fremskreden hiv-infektion eller AIDS har et svækket immunforsvar og har større risiko for at udvikle alvorlige infektioner (*opportunistiske infektioner*). Sådanne infektioner kan have været 'stille' og ikke opdaget af det svækkede immunforsvar før behandlingens start. Efter start af behandling, bliver immunforsvaret stærkere, og kan angribe infektionerne, hvilket kan give symptomer på infektion og betændelse. Symptomer omfatter som regel **feber**, samt nogle af følgende:

- hovedpine
- mavesmerter
- åndenød.

I sjældne tilfælde kan immunforsvaret, når det bliver stærkere, også angribe raskt kropsvæv (*autoimmune forstyrrelser*). Symptomer på autoimmune forstyrrelser kan opstå mange måneder efter, at du er startet med at tage lægemidlet til behandling af din hiv-infektion. Symptomerne kan inkludere:

- hjertebanken (hurtig eller uregelmæssig hjerterytme) eller rysten
- hyperaktivitet (voldsom rastløshed og bevægelse)
- svaghed, der starter i hænderne og fødderne og efterfølgende bevæger sig ind mod kroppen.

Hvis du får symptomer på infektion og betændelse, eller hvis du bemærker nogle af de ovennævnte symptomer:

Kontakt straks lægen. Tag ikke andre lægemidler mod infektioner uden at tale med lægen først.

Du kan få knogleproblemer

Nogle personer, der får kombinationsbehandling mod hiv, udvikler en sygdom, der kaldes *osteonekrose*. Med denne sygdom dør dele af knoglevævet på grund af nedsat blodtilførsel til knoglerne. Du har større risiko for at få denne sygdom:

- hvis du har fået kombinationsbehandling i lang tid
- hvis du også tager betændelseshæmmende lægemiddel, kaldet kortikosteroider
- hvis du drikker alkohol
- hvis dit immunsystem er meget svækket
- hvis du er overvægtig.

Symptomer på osteonekrose omfatter:

- stive led
- smerter (særligt i hofterne, knæene eller skuldrene)
- bevægelsesbesvær.

Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer:

Tal med lægen.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Kivexa indeholder:

Aktive stoffer: Hver Kivexa filmovertrukket tablet indeholder 600 mg abacavir (som sulfat) og 300 mg lamivudin.

Øvrige indholdsstoffer: Tabletterne: Mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelsesglycolat og magnesiumstearat. Filmovertræk: Opadry Orange YS-1-13065-A indeholdende hypromellose, titandioxid, macrogol 400, polysorbat 80 og sunset yellow FCF (E110).

Udseende og pakningsstørrelser

Kivexa filmovertrukne tabletter er præget med 'GS FC2' på den ene side. Tabletterne er orange og kapselformede. De fås i blisterpakninger med 30 tabletter og i multiblisterpakninger med 90 (3x30) tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Holland

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

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

ViiV Healthcare BV

Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: +34 900 923 501
es-ci@viivhealthcare.com

France

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

Hrvatska

800787089
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV

Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV

Tel: + 356 80065004

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0) 33 2081199

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

ViiV Healthcare BV

Tel: + 4021800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV

Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/YYYY}

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG IV

**VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF
BETINGELSERNE
FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for abacavir / lamivudin, er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

På baggrund af data for kardiovaskulære hændelser fra litteraturen angående abacavir, herunder en plausibel virkningsmekanisme, mener PRAC, at advarsler og forsigtighedsregler for anvendelse af produkter der indeholder abacavir bør revideres, for tilstrækkeligt at reflektere det gældende informationsniveau for kardiovaskulære bivirkninger samt, i tråd med de gældende terapeutiske retningslinier, at en anbefaling om ikke at anvende produkter, der indeholder abacavir til patienter i høj kardiovaskulær risiko, bør inkluderes i produktinformationen. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder abacavir /lamivudin, skal ændres i overensstemmelse hermed.

Efter at have gennemgået PRAC anbefalingen tilslutter CHMP sig PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for abacavir / lamivudin er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder abacavir / lamivudin forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.