

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kivexa 600 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg abakaviiri (abakaviirsulfaadina) ja 300 mg lamivudiini.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d): päikeseloojangukollane FCF (E110) 1,7 mg tableti kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Oranžid õhukese polümeerikattega modifitseeritud kapslikujulised tabletid, mille ühele küljele on pressitud GS FC2.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Kivexa on näidustatud retroviirusvastaseks kombineeritud raviks inimese immuunpuudulikkuse viirusest (HIV) tingitud infektsiooni korral täiskasvanutel, noorukitel ja lastel kehakaaluga vähemalt 25 kg (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Enne abakaviiriga ravi alustamist tuleb igal HIV-infektsiooniga patsiendil sõltumata rassilisest päritolust määrata HLA-B\*5701 alleeli kandlus (vt lõik 4.4). Abakaviiri ei tohi kasutada patsientidel, kes teadaolevalt kannavad HLA-B\*5701 alleeli.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab määrama arst, kes on spetsialiseerunud HIV-infektsiooni ravimisele.

#### Annustamine

*Täiskasvanud, noorukid ja lapsed kehakaaluga vähemalt 25 kg:*

Kivexa soovitatav annus on üks tablett üks kord ööpäevas.

*Lapsed kehakaaluga alla 25 kg:*

Kivexa't ei tohi manustada alla 25 kg kehakaaluga lastele, kuna fikseeritud annustes toimeaineid sisaldav tablett ei võimalda annuse vähendamist.

Kivexa on fikseeritud annustega tablett ja seda ei tohi määrata patsientidele, kes vajavad annuse kohandamist. Ainult abakaviiri või lamivudiini sisaldavad preparaadid on saadaval juhtudeks, kui on näidustatud ühe toimeaine kasutamise lõpetamine või annuse korrigeerimine. Neil juhtudel peab arst tutvuma kummagi preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttega.

## *Patsientide erirühmad*

### *Eakad patsiendid:*

Praegu puuduvad andmed ravimi farmakokineetika kohta üle 65-aastastel patsientidel. Selle vanuserühma ravimisel on vajalik eriline ettevaatus vanusega seotud muutuste tõttu, nagu neerufunktsiooni langus ja hematoloogiliste näitajate muutused.

### *Neerukahjustus:*

Kivexa't ei soovitata kasutada patsientidel kreatiniini kliirensiga <50 ml/min, kuna see ei võimalda vajalikku annuse kohandamist (vt lõik 5.2).

### *Maksakahjustus:*

Abakaviir metaboliseerub peamiselt maksas. Puuduvad kliinilised andmed mõõduka või raske maksakahjustusega patsientide kohta, mistõttu ei soovitata Kivexa kasutamist, kui see ei ole hädavajalik. Kerge maksakahjustusega (Child-Pugh skoor 5...6) patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning kontrollida abakaviiri plasmakontsentratsiooni (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

### *Lapsed:*

Kivexa ohutus ja efektiivsus lastel kehakaaluga alla 25 kg ei ole tõestatud.

Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

## Manustamisviis

Suukaudne

Kivexa't võib võtta koos toiduga või ilma.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes. Vt lõigud 4.4 ja 4.8.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

See lõik sisaldab hoiatusi ja ettevaatusabinõusid abakaviiri ja lamivudiini kasutamisel. Kivexa puhul täiendavad ettevaatusabinõud ja hoiatused puuduvad.

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse supressioon retroviirusvastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhisteid.

### ***Ülitundlikkusreaktsioonid*** (vt ka lõik 4.8)

Abakaviiriga on seotud risk ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks (vt lõik 4.8), mida iseloomustavad palavik ja/või lööve koos muude sümptomitega, mis viitavad paljude organite haaratusele. Abakaviiri kasutamisel on kirjeldatud ülitundlikkusreaktsioone, millest mõned on olnud eluohtlikud ja harvadel juhtudel lõppenud surmaga, kui puudub asjakohane ravi.

Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni tekkerisk on kõrge patsientidel, kellel on kindlaks tehtud HLA-B\*5701 alleeli kandlus. Siiski on abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioone väiksema sagedusega esinenud ka patsientidel, kes ei ole selle alleeli kandjad.

Seetõttu tuleb kinni pidada järgnevast:

- Enne ravi alustamist tuleb alati dokumenteerida HLA-B\*5701 alleeli staatus.
- Ravi Kivexa'ga ei tohi kunagi alustada patsientidel, kellel on kindlaks tehtud HLA-B\*5701 alleeli kandlus, ega ilma HLA-B\*5701 alleelita patsientidel, kellel tekkis eelneva abakaviiri sisaldava raviskeemi (nt Ziagen, Trizivir, Triumeq) kasutamisel abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni kahtlus.
- Ülitundlikkusreaktsiooni kahtluse korral tuleb isegi HLA-B\*5701 alleeli puudumisel **ravi Kivexa'ga viivitamatult lõpetada**. Kui pärast ülitundlikkuse ilmnemist viibib Kivexa-ravi lõpetamine, võib tekkida eluohtlik reaktsioon.
- Pärast Kivexa-ravi lõpetamist ülitundlikkusreaktsiooni kahtluse tõttu ei tohi Kivexa **ega ühegi teise abakaviiri sisaldava ravimi** (nt Ziagen, Trizivir, Triumeq) **kasutamist kunagi uuesti alustada**.
- Abakaviiri sisaldavate preparaatide uuesti kasutusele võtmine pärast kahtlustatud abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni viib sümptomite kohese taastekkeni tundide jooksul. Korduvad sümptomid on tavaliselt raskemad kui esialgsed ning võivad hõlmata eluohtlikku vererõhu langust ja surma.
- Vältimaks abakaviiri uuesti kasutamist patsientide poolt, kellel on esinenud ülitundlikkusreaktsiooni kahtlus, tuleb neid juhendada, et nad viskaksid ära allesjäänud Kivexa tabletid.
- **Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni kliiniline kirjeldus**

Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni on põhjalikult iseloomustatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt. Sümptomid ilmnesid tavaliselt esimese kuue nädala jooksul (aja mediaan sümptomite tekkeni 11 päeva) pärast abakaviiriravi alustamist, **kuigi need reaktsioonid võivad tekkida mis tahes ajal ravi jooksul**.

Peaaegu kõikide abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioonide puhul tekib palavik ja/või lööve. Lõigus 4.8 (valitud kõrvaltoimete kirjeldus) on üksikasjalikult kirjeldatud muid nähtusid ja sümptomeid, mida on täheldatud osana abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioonist, sealhulgas respiratoorseid ja seedetrakti sümptomeid. Need sümptomid **võivad viia ülitundlikkusreaktsiooni asemel respiratoorse haiguse (pneumoonia, bronhiit, farüngiit) või gastroenteriidi valediagnoosini**.

Ülitundlikkusreaktsiooniga seotud sümptomid süvenevad ravi jätkumisel ja võivad olla eluohtlikud. Need sümptomid taanduvad enamasti pärast abakaviiri ärajätmist.

Harva on patsientidel, kes on ravi abakaviiriga lõpetanud muudel põhjustel kui ülitundlikkusreaktsiooni sümptomite tõttu, samuti tekkinud eluohtlikud reaktsioonid tundide jooksul pärast abakaviiriravi taasalustamist (vt lõik 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“). Abakaviiriravi taasalustamine peab nendel patsientidel toimuma tingimustes, kus arstiabi on kergesti kättesaadav.

#### *Kehakaal ja metaboolsed näitajad*

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

## Pankreatiit

Kirjeldatud on pankreatiidi teket, kuid selle põhjuslik seos lamivudiini ja abakaviiriga ei ole teada.

## Viroloogilise ravivastuse puudumise risk

- Kolmikravi nukleosiididega: Kirjeldatud on viroloogilise ravivastuse puudumise suurt esinemissagedust ja resistentsuse teket varajases staadiumis, kui abakaviiri ja lamivudiini kombineeriti tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga üks kord päevas manustatava raviskeemina.
- Kivexa kasutamisel võib viroloogilise ravivastuse puudumise risk olla suurem kui teiste ravivõimaluste puhul (vt lõik 5.1).

## Maksahaigus

Väljendunud maksahaigustega patsientidel ei ole Kivexa ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud. Kivexa ei ole soovitatav mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Eelneva maksa düsfunktsiooniga, sealhulgas kroonilise aktiivse hepatiidiga patsientidel esineb retroviirusvastase kombinatsioonravi ajal sagedamini maksafunktsiooni häireid ja neid patsiente tuleb jälgida tavapraktika kohaselt. Kui nimetatud patsientidel esinevad maksahaiguse süvenemise ilmingud, tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

## Kroonilise B- või C-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga patsiendid

Kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, kes saavad retroviirusvastast kombinatsioonravi, on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksaga seotud kõrvaltoimete tekkeks. Kui patsiendid saavad B- või C-hepatiidi tõttu samaaegselt viirusvastast ravi, juhinduge ühtlasi nende ravimpreparaatide kohta käivast informatsioonist.

Kui lamivudiini kasutatakse samaaegselt HIV- ja B-hepatiidi viiruse (HBV) infektsiooni raviks, võib täiendavat informatsiooni lamivudiini kasutamise kohta B-hepatiidi raviks leida lamivudiini sisaldavate ja HBV raviks näidustatud preparaatide ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kui Kivexa jäetakse ära patsientidel, kellel esineb samaaegselt HBV infektsioon, on soovitatav nii maksafunktsiooni näitajate kui HBV replikatsiooni markerite regulaarne kontroll, kuna lamivudiinravi lõpetamise tagajärjel võib tekkida hepatiidi ägenemine (vt lamivudiini sisaldavate ja HBV raviks näidustatud preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtte).

## Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast *in utero* kokkupuudet

Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogide toime mitokondriaalsele funktsioonile võib olla erineva ulatusega, kõige märkimisväärsem on see stavudiini, didanosini ja zidovudiini korral. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku *in utero* ja/või postnataalselt, valdavalt zidovudiini sisaldavate raviskeemide kasutamise korral. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on muutused verepildis (aneemia, neutropeenia) ja metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Need toimed olid sageli mööduvad. Harva on teatatud hilise tekkega närvisüsteemi häiretest (hüpertoonია, krampid, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired olid mööduvad või püsivad. Neid leide tuleb hinnata kõigil lastel, kes puutuvad kokku nukleosiidi ja nukleotiidi analoogidega *in utero* ja kellel esinevad tundmatu etioloogiaga rasked kliinilised leiud, eriti neuroloogilised leiud. Need leiud ei mõjuta retroviirusvastase ravi kasutamise riiklikke soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV-i vertikaalset ülekannet.

## Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele

oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud mõnel esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii*-pneumoonia (mida sageli nimetatakse *Pneumocystis carinii*-pneumoniaks, PCP).. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on kirjeldatud ka autoimmuunseid häireid (näiteks Gravesi tõbe ja autoimmuunset hepatiiti); kuid kirjeldatud aeg haigusjuhtude avaldumiseni on varieeruvam ja need võivad ilmnedu mitu kuud pärast ravi alustamist.

### Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

### Oportunistlikud infektsioonid

Patsiente tuleb hoiatada, et Kivexa või muu retroviirusvastane ravi ei ravi HIV-infektsioonist terveks ning et neil võivad jätkuvalt tekkida oportunistlikud infektsioonid ja muud HIV-infektsiooni tüsistused. Seetõttu peavad patsiendid olema HIV-infektsiooniga seotud haiguste ravile spetsialiseerunud arstide hoolika järelevalve all.

### Müokardiinfarkt

Vaatlusuuringud on näidanud seost müokardiinfarkti ja abakaviiri kasutamise vahel. Põhiliselt uuriti varem retroviirusvastast ravi saanud patsiente. Kliinilistest uuringutest saadud andmete põhjal on müokardiinfarkti juhtude arv olnud piiratud ning need ei välistanud riski vähest suurenemist. Üldiselt esineb vaatlusuuringutest ja randomiseeritud uuringutest saadud andmetes teatav vastuolulisus, seega ei saa kinnitada ega ümber lükata põhjuslikku seost abakaviirravi ja müokardiinfarkti riski vahel. Seniajani ei ole kindlaks tehtud bioloogilist mehhanismi, mis selgitaks riski võimalikku suurenemist. Kivexa määramisel tuleb rakendada meetmeid, et püüda viia miinimumini kõik modifitseeritavad riskitegurid (nt suitsetamine, hüpertensioon ja hüperlipideemia).

### Ravimite koostoimed

Kivexa't ei tohi kasutada koos ühegi teise lamivudiini või emtritsitabiini sisaldava ravimpreparaadiga.

Lamivudiini ei ole soovitatav kasutada kombinatsioonis kladriibiiniga (vt lõik 4.5).

### Abiained

Kivexa sisaldab asovärvainet päikeseloojangukollane, mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kivexa sisaldab abakaviiri ja lamivudiini, mistõttu võivad kummagi nimetatud ravimiga seotud koostoimed ilmnedu ka Kivexa kasutamisel. Kliiniliste uuringute andmetel ei esine abakaviiri ja lamivudiini vahel kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Abakaviir metaboliseerub UDP-glükuronüültransferaasi (UGT) ensüümide ja alkoholdehüdrogenaasi vahendusel; UGT ensüümide indutseerijate või inhibiitoritega või alkoholdehüdrogenaasi kaudu elimineeruvate ühenditega koosmanustamisel võib muutuda abakaviiri ekspositsioon. Lamivudiin eritub neerude kaudu. Lamivudiini aktiivset renaalset sekretsiooni vahendavad orgaanilised

kationiontransportsüsteemid (OCTd); lamivudiini manustamisel koos OCT inhibiitoritega võib suureneeda lamivudiini ekspositsioon.

Abakaviir ja lamivudiin ei metaboliseeru olulisel määral tsütokroom P450 ensüümide (nt CYP3A4, CYP2C9 või CYP2D6) kaudu, samuti ei inhibeeri ega indutseeri nad seda ensüümsüsteemi. Seetõttu võimalus koostoimete tekkeks retroviirusvastaste proteaasi inhibiitorite, mitte-nukleosiidide ja teiste põhiliste P450 ensüümide kaudu metaboliseeruvate ravimitega on väike.

Kivexa't ei tohi kasutada koos ühegi teise lamivudiini sisaldava ravimpreparaadiga (vt lõik 4.4).

Järgnev loetelu ei ole ammendav, kuid iseloomustab uuritud ravimrühmi.

Toimeained ravimrühmade järgi	Koostoime Geomeetriline keskmine muutus (%) (võimalik mehhanism)	Soovitus seoses koosmanustamisega
<b>RETROVIIRUSVASTASED RAVIMID</b>		
Didanosiin/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.	Annuse muutmine ei ole vajalik.
Didanosiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Zidovudiin/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Zidovudiin/lamivudiin Zidovudiini 300 mg ühekordne annus Lamivudiini 150 mg ühekordne annus	Lamivudiin: AUC ↔ Zidovudiin: AUC ↔	
Emtritsitabiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Sarnasuste tõttu ei tohi Kivexa't manustada samaaegselt teiste tsütidiini analoogidega, näiteks emtritsitabiiniga.
<b>INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID</b>		
Trimetoprim/sulfametoksasool (kotrimoksasool)/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.	Kivexa annust ei ole vaja muuta.  Kui vajalik on samaaegne manustamine koos kotrimoksasooliga, tuleb patsiente kliiniliselt jälgida. Trimetoprimi/sulfametoksasooli suurte annuste kasutamist <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoonia ja toksoplasmoosi raviks ei ole uuritud ja sellest tuleb hoiduda.
Trimetoprim/sulfametoksasool (kotrimoksasool)/lamivudiin (160 mg/800 mg üks kord päevas 5 päeva jooksul/300 mg ühekordse annusena)	Lamivudiin: AUC ↑40%  Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoksasool: AUC ↔  (orgaanilise katioontransportsüsteemi inhibeerimine)	
<b>ANTIMÜKOBAKTERIAALSED RAVIMID</b>		
Rifampitsiin/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.  UGT indutseerimise tõttu võib vähesel määral väheneda abakaviiri plasmakontsentratsioon.	Andmeid ei ole piisaval hulgal, et soovitada annuse kohandamist.
Rifampitsiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
<b>ANTIKONVULSANDID</b>		
Fenobarbitaal/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.  UGT indutseerimise tõttu võib vähesel määral väheneda abakaviiri plasmakontsentratsioon.	Andmeid ei ole piisaval hulgal, et soovitada annuse kohandamist.
Fenobarbitaal/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Fenütoiin/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.  UGT indutseerimise tõttu võib vähesel määral väheneda abakaviiri plasmakontsentratsioon.	Andmeid ei ole piisaval hulgal, et soovitada annuse kohandamist.  Jälgida fenütoiinisisaldust.
Fenütoiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	



Toimeained ravimrühmade järgi	Koostoime Geomeetriline keskmine muutus (%) (võimalik mehhanism)	Soovitus seoses koosmanustamisega
<b>ANTIHIISTAMIINIKUMID (HISTAMIINI H2-RETSEPTORITE BLOKAATORID)</b>		
Ranitidiin/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.	Annuse muutmine ei ole vajalik.
Ranitidiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.  Kliiniliselt olulised koostoimed ei ole tõenäolised. Ranitidiin eritub ainult osaliselt renaalse orgaanilise katioontransportsüsteemi kaudu.	
Tsimetidiin/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.	Annuse muutmine ei ole vajalik.
Tsimetidiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.  Kliiniliselt olulised koostoimed ei ole tõenäolised. Tsimetidiin eritub ainult osaliselt renaalse orgaanilise katioontransportsüsteemi kaudu.	
<b>TSÜTOTOKSILISED RAVIMID</b>		
Kladribiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud  Lamivudiin inhibeerib <i>in vitro</i> kladribiini intratsellulaarset fosforüülimist ning sellega võib nende ravimite kombineeritud kasutamisel kliinilises praktikas kaasneda kladribiini toime kadumise oht. Mõned kliinilised leiud toetavad samuti võimalikku koostoimet lamivudiini ja kladribiini vahel.	Seetõttu ei ole lamivudiini ja kladribiini samaaegne kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).
<b>OPIOIDID</b>		
Metadoon/abakaviir (40...90 mg üks kord päevas 14 päeva jooksul/600 mg ühekordse annusena, seejärel 600 mg kaks korda päevas 14 päeva jooksul)	Abakaviir: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓35%  Metadoon: CL/F ↑22%	Kivexa annust ei ole vaja muuta.  Enamikel patsientidel ei ole tõenäoliselt vaja metadooni annust kohandada; vahetevahel võib olla vajalik metadooni annuse uuesti tiitrimine.
Metadoon/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
<b>RETINOIDID</b>		
Retinoidid (nt isotretinoiin)/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.  Võimalikud koostoimed ühise alkoholdehüdrogenaasi kaudu toimuva eliminatsioonitee tõttu.	Andmeid ei ole piisaval hulgal, et soovitada annuse kohandamist.
Retinoidid (nt isotretinoiin)/lamivudiin Koostoimete uuringud puuduvad	Koostoimeid ei ole uuritud.	

Toimeained ravimrühmade järgi	Koostoime Geomeetriline keskmine muutus (%) (võimalik mehhanism)	Soovitus seoses koosmanustamisega
<b>MUUD</b>		
Etanool/abakaviir (0,7 g/kg ühekordne annus/600 mg ühekordne annus)	Abakaviir: AUC ↑41% Etanool: AUC ↔  (alkoholdehüdrogenaasi inhibeerimine)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Etanool/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Sorbitooli lahus (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) / lamivudiin	Lamivudiini suukaudse lahuse üksikannus 300 mg Lamivudiin: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%, 55%.	Võimaluse korral vältida sorbitooli või muid osmootset rõhku mõjutavaid polüalkohole või monosahhariidalkohole (nt ksülitool, mannitool, laktitool, maltitool) sisaldavate ravimite pikaajalist koosmanustamist lamivudiiniga. Kui pikaajalist koosmanustamist ei ole võimalik vältida, kaaluda HIV-1 viiruskoormuse sagedamat kontrollimist.

Lühendid: ↑ = tõus; ↓ = langus; ↔ = olulise muutuseta; AUC = kontsentratsioonikõvera alune pindala; C<sub>max</sub> = maksimaalne täheldatud kontsentratsioon; CL/F = oraalne kliirens

## Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Kui retroviirusvastaseid ravimeid otsustatakse kasutada HIV-infektsiooni raviks rasedatel ning seejärel HIV vertikaalse ülekande riski vähendamiseks vastsündinule, tuleb üldreeglina arvesse võtta nii loomkatsetest saadud andmeid kui ka rasedatega saadud kliinilist kogemust.

Loomkatsed abakaviiriga on näidanud toksilist toimet arenevale embrüole ja lootele rottidel, kuid mitte küülikutel. Loomkatsed lamivudiiniga näitasid varajase embrüonaalse suremuse suurenemist küülikutel, kuid mitte rottidel (vt lõik 5.3). Kivexa toimeained võivad pärssida tsellulaarset DNA replikatsiooni ning loomkatsetes on näidatud, et abakaviir on kartsinogeenne (vt lõik 5.3). Nende leidude kliiniline tähtsus on teadmata. On tõestatud, et inimestel läbivad abakaviir ja lamivudiin platsentat.

Abakaviiriga ravitud rasedatelt saadud enam kui 800 raseda andmed ravimi kasutamise kohta esimesel trimestril ning enam kui 1000 raseda andmed ravimi kasutamise kohta teisel ja kolmandal trimestril näitavad, et ravim ei põhjusta väärenguid ega kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Lamivudiiniga ravitud rasedatelt saadud enam kui 1000 raseda andmed ravimi kasutamise kohta esimesel trimestril ning enam kui 1000 raseda andmed ravimi kasutamise kohta teisel ja kolmandal trimestril näitavad, et ravim ei põhjusta väärenguid ega kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Kivexa kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad, kuid eeltoodud andmete põhjal ei ole väärengute teke inimestel tõenäoline.

Patsientide puhul, kellel esineb hepatiidi koinfektsioon ja kes saavad lamivudiini sisaldavaid ravimeid nagu Kivexa ning seejärel rasestuvad, tuleb arvestada hepatiidi kordumise võimalusega pärast lamivudiini ärajätmist.

### *Mitokondriaalne düsfunktsioon*

*In vitro* ja *in vivo* on demonstreeritud, et nukleosiidi ja nukleotiidi analoogid põhjustavad erineva raskusega mitokondrite kahjustust. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel väikelastel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku üsasiseselt ja/või pärast sündi (vt lõik 4.4).

### Imetamine

Abakaviir ja selle metaboliidid erituvad lakteerivate rottide piima. Abakaviir eritub ka inimese rinnapiima. Enam kui 200 HIV ravi saanud ema/lapse paari põhjal on lamivudiini kontsentratsioon HIV ravi saavate emade rinnaga toidetavate imikute seerumis väga väike (< 4% ravimi kontsentratsioonist ema seerumis) ja see väheneb järjest mittemääratava tasemeni, kui rinnaga toidetavad lapsed on 24 nädala vanused. Puuduvad andmed abakaviiri ja lamivudiini ohutuse kohta nende manustamisel alla kolme kuu vanustele imikutele.

HIV-infektsiooniga naistel soovitatakse mitte mingil tingimusel last rinnaga toita, et vältida HIV ülekannet.

### Fertiilsus

Loomkatsed on näidanud, et abakaviir ja lamivudiin ei avalda mingit mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Patsiendi autojuhtimise või masinatega töötamise võime hindamisel tuleb arvesse võtta patsiendi kliinilist seisundit ja Kivexa kõrvaltoimete profiili.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusandmete kokkuvõte

Kivexa kasutamisel kirjeldatud kõrvaltoimed olid vastavuses abakaviiri ja lamivudiini teadaoleva ohutusprofiiliga nende ravimite eraldi manustamisel. Paljude loetletud kõrvaltoimete puhul on ebaselge, kas need on seotud toimeaine, mitmesuguste teiste HIV-infektsiooni raviks kasutatavate preparaatidega või tekkinud haigusprotsessi tulemusena.

Paljusid allpool tabelis loetletud kõrvaltoimeid esineb sageli (iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, palavik, letargia, lööve) abakaviiriga seotud ülitundlikkusega patsientidel. Seetõttu tuleb ükskõik millise nimetatud sümptomi ilmnemisel hinnata patsienti hoolikalt ülitundlikkuse suhtes (vt lõik 4.4). Väga harva on multiformset erüteemi, Stevensi-Johnsoni sündroomi või toksilist epidermaalset nekrolüüsi kirjeldatud juhul, kui abakaviiriga seotud ülitundlikkust ei õnnestunud välistada. Sellistel juhtudel tuleb abakaviiri sisaldavate ravimite kasutamine püsivalt lõpetada.

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgnevalt on organsüsteemi ja absoluutse esinemissageduse järgi loetletud kõrvaltoimed, mille seos abakaviiri või lamivudiiniga on hinnatud vähemalt võimalikuks. Esinemissagedused on defineeritud kui väga sage (>1/10), sage (>1/100 kuni <1/10), aeg-ajalt (>1/1000 kuni <1/100), harv (>1/10 000 kuni <1/1000), väga harv (<1/10 000).

Organsüsteem	Abakaviir	Lamivudiin
Vere ja lümfisüsteemi häired		<i>Aeg-ajalt</i> : neutropeenia ja aneemia (mõlemad mõnikord rasked), trombotsütopeenia <i>Väga harv</i> : isoleeritud punalibleaplaasia
Immuunsüsteemi häired	<i>Sage</i> : ülitundlikkus	
Ainevahetus- ja toitumishäired	<i>Sage</i> : isutus <i>Väga harv</i> : laktatsidoos	<i>Väga harv</i> : laktatsidoos
Närvisüsteemi häired	<i>Sage</i> : peavalu	<i>Sage</i> : peavalu, unetus. <i>Väga harv</i> : on registreeritud perifeerse neuropaatia (või paresteesia) juhte
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		<i>Sage</i> : köha, nasaalsümptomid
Seedetrakti häired	<i>Sage</i> : iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus <i>Harv</i> : on registreeritud pankreatiidi teket, kuid selle põhjuslik seos abakaviiraviga ei ole kindel	<i>Sage</i> : iiveldus, oksendamine, kõhuvalu või -krambid, kõhulahtisus <i>Harv</i> : seerumi amülaasisalduse suurenemine. Teatatud on pankreatiidi juhtudest
Maksa ja sapiteede häired		<i>Aeg-ajalt</i> : maksaensüümide (AST, ALT) aktiivsuse mööduv suurenemine <i>Harv</i> : hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<i>Sage</i> : lööve (ilma süsteemsete sümptomiteta) <i>Väga harv</i> : multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermolüüs	<i>Sage</i> : lööve, alopeetsia <i>Harv</i> : angioödem
Skeletilihassüsteemi ja sidekoe kahjustused		<i>Sage</i> : liigesvalu, lihassümptomid <i>Harv</i> : rabdomüolüüs
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<i>Sage</i> : palavik, letargia, väsimus.	<i>Sage</i> : väsimus, halb enesetunne, palavik.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### Abakaviiriga seotud ülitundlikkus

Järgnevalt on loetletud selle ülitundlikkusreaktsiooni nähud ja sümptomid. Neid on täheldatud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel perioodil. Tumedas kirjas on kõrvaltoimed, mida kirjeldati **vähemalt 10%-l** ülitundlikkusreaktsiooniga patsientidest.

Peaaegu kõigi ülitundlikkusreaktsioonide puhul esinevad osana sündroomist palavik ja/või lööve

(tavaliselt makulopapulaarne või urtikaarne), kuid on esinenud ka ilma lööbe või palavikuta reaktsioone. Muude põhisümptomite hulka kuuluvad seedetrakti, hingamisteede või süsteemsed sümptomid, nagu letargia ja halb enesetunne.

<i>Nahk</i>	<b>Lööve</b> (tavaliselt makulopapulaarne või urtikaarne)
<i>Seedetrakt</i>	<b>Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu</b> , suuõõne haavandid
<i>Hingamisteed</i>	<b>Hingeldus, kõha</b> , kurguvalu, täiskasvanute respiratoorse distressi sündroom, hingamispuudulikkus
<i>Muud</i>	<b>Palavik, letargia, halb enesetunne</b> , tursed, lümfisõlmede suurenemine, vererõhu langus, konjunktiviit, anafülaksia
<i>Närvisüsteem/psüühika</i>	<b>Peavalu</b> , paresteesia
<i>Verepilt</i>	Lümfopeenia
<i>Maks/pankreas</i>	<b>Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine</b> , hepatiit, maksapuudulikkus
<i>Lihask-skeletisüsteem</i>	<b>Lihaskvalu</b> , harva müolüüs, liigesvalu, kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine
<i>Urotrakt</i>	Kreatiniinisalduse suurenemine, neerupuudulikkus

Ülitundlikkusreaktsiooniga seotud sümptomid süvenevad ravi jätkumisel ning võivad olla eluohtlikud ja harvadel juhtudel lõppeda surmaga.

Abakaviirravi taasalustamine pärast abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni esinemist viib sümptomite kiire taastekkeni tundide jooksul. Korduv ülitundlikkusreaktsioon on tavaliselt raskem kui esialgne ning selle näol võib olla tegemist eluohtliku vererõhu languse ja surmaga. Abakaviirravi taasalustamise järgselt on harva sarnased reaktsioonid tekkinud ka patsientidel, kellel esines enne abakaviirravi lõpetamist ainult üks ülitundlikkuse põhisümptomitest (vt eespool). Väga harvadel juhtudel on sarnaste reaktsioonide teket kirjeldatud pärast ravi taasalustamist patsientidel, kellel ravi katkestamisele ei eelnenud mingeid ülitundlikkusreaktsiooni sümptomeid (st eelnevalt abakaviiri talunud patsientidel).

#### *Metaboolsed näitajad*

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

#### *Ainevahetushäired*

CART-i on seostatud ainevahetushäirete nagu hüpertriglütserideemia, hüperkolesteroleemia, insuliiniresistentsus, hüperglükeemia ja hüperlakteemia tekkega (vt lõik 4.4).

#### *Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom*

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on kirjeldatud ka autoimmuunseid häireid (näiteks Gravesi tõbe ja autoimmuunset hepatiiti); kuid kirjeldatud aeg haigusjuhtude avaldumiseni on varieeruvam ja need võivad ilmneda mitu kuud pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

#### *Osteonekroos*

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid,

kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusvastast ravi. Selle kõrvaltoime esinemise sagedus pole teada (vt lõik 4.4).

### *Lapsed*

Lastel üks kord ööpäevas manustamist toetav ohutusandmebaas on saadud uuringust ARROW (COL105677), kus 669 HIV-1 infektsiooniga last (vanuses 12 kuud kuni ≤ 17 aastat) said abakaviiri ja lamivudiini kas üks või kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.1). Selles populatsioonis said 104 HIV-1 infektsiooniga last, kes kaalusid vähemalt 25 kg, abakaviiri ja lamivudiini Kivexa kujul üks kord ööpäevas. Üks või kaks korda ööpäevas ravi saanud lastel ei ole täiskasvanutega võrreldes täiendavaid ohutuslaseid leide ilmnenud.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Abakaviiri või lamivudiini ägeda üleannustamise järgselt ei ole täheldatud spetsiifilisi sümptomeid peale nende, mis on loetletud kõrvaltoimetenähtetena.

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida mürgistusnähtude suhtes (vt lõik 4.8) ning vajadusel rakendada üldtoetavat ravi. Kuna lamivudiin on dialüüsiv, võib üleannustamise raviks kasutada pidevat hemodialüüsi, kuigi seda ei ole uuritud. Ei ole teada, kas abakaviir on peritoneaal- või hemodialüüsiv.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, viirusvastased ained HIV-infektsiooni raviks, kombinatsioonid, ATC-kood: J05AR02

*Toimemehhanism:* Abakaviir ja lamivudiin on nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid ning selektiivsed HIV-1 ja HIV-2 (LAV2 ja EHO) replikatsiooni inhibiitorid. Nii abakaviir kui lamivudiin metaboliseeruvad intratsellulaarsete kinaaside toimele järjestikuliselt vastavateks aktiivseteks 5'-trifosfaatideks (TP). Lamivudiin-TP ja karboviir-TP (abakaviiri aktiivne trifosfaatvorm) on HIV pöördtranskriptaasi (RT) substraadid ja konkureerivad inhibiitorid. Põhiline viirusvastase toime mehhanism seisneb siiski nende inkorporeerimises monofosfaatidena viiruse DNA ahelasse, mille tulemuseks on ahela katkemine. Abakaviir- ja lamivudiinifosfaadi afiinsus peremeesorganismi DNA-polümeraasi suhtes on oluliselt väiksem.

*In vitro* ei täheldatud antagonistlikku toimet lamivudiini ja teiste retroviirusvastaste ravimite vahel (testitud ravimid: didanosiin, nevirapiin ja zidovudiin). Abakaviiri viirusvastasele toimele rakukultuuris ei avaldanud antagonistlikku toimet selle kombineerimine nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite (NRTId) didanosiin, emtritsitabiini, stavudiini, tenofoviiri või zidovudiini, mittenukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitori (NNRTI) nevirapiini või proteaasi inhibiitori (PI) amprenaviiriga.

### Viirusvastane aktiivsus *in vitro*

Nii abakaviiril kui lamivudiinil on näidatud replikatsiooni inhibeeriv toime HIV laboritüvedel ja kliinilistel isolaatidel mitmel rakutüübil, sealhulgas transformeerunud T-raku rakuliinidel, monotsüütidest/makrofaagidest lähtuvatel rakuliinidel ja perifeerse vere aktiveeritud lümfotsüütide (PBL, *peripheral blood lymphocytes*) ja monotsüütide/makrofaagide primaarkultuuridel.

Ravimikontsentratsioon, mis oli vajalik viiruse replikatsiooni inhibeerimiseks 50% võrra ( $EC_{50}$ ) või 50% inhibeeriv kontsentratsioon ( $IC_{50}$ ) varieerus sõltuvalt viirusest ja peremeesraku tüübist.

Abakaviiri keskmine  $EC_{50}$  HIV-1IIB ja HIV-1HXB2 laboritüvede korral oli vahemikus 1,4 kuni 5,8  $\mu\text{M}$ . Lamivudiini  $EC_{50}$  mediaanväärtus või keskmine väärtus HIV-1 laboritüvede korral oli vahemikus 0,007 kuni 2,3  $\mu\text{M}$ . Abakaviiri keskmine  $EC_{50}$  HIV-2 (LAV2 ja EHO) laboritüvede korral oli vahemikus 1,57 kuni 7,5  $\mu\text{M}$  ja lamivudiini korral vahemikus 0,16 kuni 0,51  $\mu\text{M}$ .

Abakaviiri  $EC_{50}$  väärtused HIV-1 rühma M-alatüüpide (A-G) korral olid vahemikus 0,002 kuni 1,179  $\mu\text{M}$ , rühma O korral vahemikus 0,022 kuni 1,21  $\mu\text{M}$  ja HIV-2 isolaatide korral vahemikus 0,024 kuni 0,49  $\mu\text{M}$ . Lamivudiini  $EC_{50}$  väärtused HIV-1 alatüüpide (A-G) korral olid vahemikus 0,001 kuni 0,170  $\mu\text{M}$ , rühma O korral vahemikus 0,030 kuni 0,160  $\mu\text{M}$  ja HIV-2 isolaatide korral vahemikus 0,002 kuni 0,120  $\mu\text{M}$  perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes.

Uuringu alguse HIV-1 proove ravi mittesaanud uuritavatel ilma *resistentsusega* seostavate aminohappeasendusteta hinnati kas multitsüklilise Virco Antivirogram™ analüüsi abil (n=92 uuringust COL40263) või ühetsüklilise Monogram Biosciences PhenoSense™ analüüsi abil (n=138 uuringust ESS30009). Nende abil saadi tulemuseks keskmised  $EC_{50}$  väärtused 0,912  $\mu\text{M}$  (vahemik: 0,493 kuni 5,017  $\mu\text{M}$ ) ja 1,26  $\mu\text{M}$  (vahemik: 0,72 kuni 1,91  $\mu\text{M}$ ) vastavalt abakaviiri korral ja  $EC_{50}$  mediaanväärtused 0,429  $\mu\text{M}$  (vahemik: 0,200 kuni 2,007  $\mu\text{M}$ ) ja 2,38  $\mu\text{M}$  (1,37 kuni 3,68  $\mu\text{M}$ ) vastavalt lamivudiini korral.

Antiretroviirusravi mittesaanud patsientide HIV-1 rühma M mitte-B alatüüpide kliiniliste isolaatide fenotüübilised tundlikkusanalüüsid näitasid kolmes uuringus, et kõik viirused olid täiesti tundlikud nii abakaviiri kui ka lamivudiini suhtes. Üks 104 isolaadiga uuring sisaldas alatüüpe A ja A1 (n=26), C (n=1), D (n=66) ja tsirkuleerivaid rekombinantseid vorme (CRF, *circulating recombinant form*) AD (n=9), CD (n=1) ja keerukat subtüüpidevahelist rekombinanti cpx (n=1); teine 18 isolaadiga uuring Nigeerias sisaldas alatüüpe G (n=14) ja CRF\_AG (n=4) ja kolmas 6 isolaadiga uuring (n=4 CRF\_AG, n=1 A ja n=1 määramata tüvi) toimus Abidjan'is (Côte d'Ivoire'is).

37 ravimata patsiendilt Aafrikas ja Aasias isoleeritud HIV-1 tüved (CRF01\_AE, n=12; CRF02\_AG, n=12 ja alatüüp C või CRF\_AC, n=13) olid tundlikud abakaviiri ( $IC_{50}$  kordsed muutused <2,5) ja lamivudiini ( $IC_{50}$  kordsed muutused <3,0) suhtes, välja arvatud kaks CRF02\_AG isolaati, millele abakaviiri suhtes esinesid kordsed muutused 2,9 ja 3,4. Rühma O isolaadid viirusvastast ravi mittesaanud patsientidelt olid lamivudiini suhtes äärmiselt tundlikud.

Tõestatud on abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooni samaväärne viirusvastane toime nii mitte-B alatüübi isolaatid ja HIV-2 isolaatid rakukultuuris kui alatüübi B isolaatide rakukultuuris.

## Resistentsus

### *In vivo resistentsus*

*In vitro* on selekteeritud abakaviirile resistentsed HIV-1 isolaate metsikut tüüpi HIV-1 (HXB2) tüvede hulgast ja see on seotud spetsiifiliste genotüübimuutustega RT-geenis (koodonid M184V, K65R, L74V ja Y115). Selektatsioon M184V mutatsiooni suhtes tekkis esimesena ja see põhjustas  $IC_{50}$  kahekordse suurenemise. Ravimikontsentratsioonide suurenemise jätkuv surve põhjustas topelt-RT-mutantide 65R/184V ja 74V/184V või kolmik-RT-mutantide 74V/115Y/184V selektiooni. Kaks mutatsiooni tekitasid abakaviiri tundlikkuse 7- kuni 8-kordse muutuse ja kolme mutatsiooni kombinatsioon oli vajalik rohkem kui 8-kordse tundlikkuse muutuse saavutamiseks. Zidovudiinresistentse kliinilise isolaadi RTMC kasvatamisel selekteeriti 184V mutatsioon.

HIV-1 resistentsus lamivudiini suhtes on seotud M184I või sagedamini M184V aminohappe muutuse tekkega viiruse pöördtranskriptaasi (RT) toimekoha lähedal. HIV-1 (HXB2) kasvatamine 3TC suurenevate kontsentratsioonide juures annab tulemuseks tugevalt (>100 kuni >500 korda) lamivudiinresistentsed viirused; kiiresti selekteeritakse välja RT M184I või V mutatsioonid.  $IC_{50}$

metsikut tüüpi HXB2 korral on 0,24 kuni 0,6 µM, ja IC<sub>50</sub> M184V sisaldava HXB2 tüve korral >100 kuni 500 µM.

### Viirusvastane ravi vastavalt genotüübilisele/fenotüübilisele resistentsusele

#### *In vivo resistentsus (varem ravi mittesaanud patsiendid)*

M184V või M184I variandid tekivad HIV-1 infektsiooniga patsientidel, kes saavad lamivudiini sisaldavat retroviirusvastast ravi.

Isolaatides, mis saadi enamikelt patsientidelt, kellel puudus viroloogiline ravivastus abakaviiri sisaldava raviskeemi kasutamisel keskses kliinilistes uuringutes, täheldati NRTIga seotud muutuste puudumist algväärtusest (45%) või ainult M184V või M184I selektsiooni (45%). M184V või M184I selektsiooni üldine esinemissagedus oli suur (54%), harvem esines L74V (5%), K65R (1%) ja Y115F (1%) selektsiooni (vt allpool olevat tabelit). On leitud, et zidovudiini lisamisel raviskeemi väheneb L74V and K65R selektsiooni sagedus abakaviiri juuresolekul (koos zidovudiiniga: 0/40, ilma zidovudiiniga: 15/192, 8%).

Ravi	Abakaviir + Combivir <sup>1</sup>	Abakaviir + lamivudiin + NNRTI	Abakaviir + lamivudiin + PI (või PI/ritonaviir)	Kokku
<b>Uuritavate arv</b>	282	1094	909	2285
<b>Ravi viroloogiliste ebaõnnestumiste arv</b>	43	90	158	306
<b>Raviaegsete genotüüpide arv</b>	40 (100%)	51 (100%) <sup>2</sup>	141 (100%)	232 (100%)
<b>K65R</b>	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
<b>L74V</b>	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
<b>Y115F</b>	0	2 (4%)	0	2 (1%)
<b>M184V/I</b>	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
<b>TAMid<sup>3</sup></b>	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir on lamivudiini ja zidovudiini fikseeritud annuste kombinatsioon.
2. Hõlmab kolme mitteviroloogilist ebaõnnestumist ja nelja kinnitamata virooloogilist ebaõnnestumist.
3. ≥1 tümidiini analoogmutatsiooniga (TAM) uuritavate arv.

TAMid võivad selekteeruda juhul, kui tümidiini analooge kasutatakse koos abakaviiriga. Kuue kliinilise uuringu metaanalüüsi põhjal ei selekteerunud TAME abakaviiri ilma zidovudiiniga sisaldavate raviskeemide puhul (0/127), kuid need selekteerusid abakaviiri ja tümidiini analoogi zidovudiini sisaldavate raviskeemide puhul (22/86, 26%).

#### *In vivo resistentsus (ravikogemusega patsiendid)*

M184V või M184I variandid tekivad HIV-1 infektsiooniga patsientidel, kes saavad lamivudiini sisaldavat retroviirusvastast ravi ja kellel esineb kõrge resistentsus lamivudiini suhtes. *In vitro* andmed näitavad, et lamivudiinravi jätkamine osana retroviirusvastasest raviskeemist vaatamata M184V tekkele võib tagada retroviirusvastase jääktoime (tõenäoliselt viiruse replikatsioonivõime languse kaudu). Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud. Olemasolevad kliinilised andmed on tõepoolest väga vähesed ega võimalda usaldusväärsete järelduste tegemist. Kõigil juhtudel tuleb lamivudiinravi jätkamisele alati eelistada ravi alustamist tundlike nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoritega (NRTI-d). Seetõttu tuleks lamivudiinravi jätkamist M184V mutatsiooni tekkele



vaatamata kaaluda vaid juhul, kui puuduvad teised aktiivsed nukleosiid-pöördrakriptaasi inhibiitorid.

Abakaviiri suhtes tundlikkuse kliiniliselt olulist vähenemist on demonstreeritud kliinilistes isolaatides, mis on saadud kontrollimatu viiruse replikatsiooniga patsientidelt, keda on eelnevalt ravitud teiste nukleosiidi inhibiitoritega ja kes on nende suhtes resistentsed. Viie kliinilise uuringu (kus abakaviir lisati ravitoime tugevdamiseks) metaanalüüsi põhjal esines 166 patsiendist 123-1 (74%) M184V/I, 50-1 (30%) T215Y/F, 45-1 (27%) M41L, 30-1 (18%) K70R ja 25 (15%) D67N. K65R ei esinenud ning L74V ja Y115F esines harva ( $\leq 3\%$ ). Genotüübi prognoostilise väärtuse logistilise regressiooni mudel (kohandatud ravieelse plasma HIV-1 RNA [vRNA], CD4+ rakkude arvu, eelnevate retroviirusvastaste ravikuuride arvu ja kestuse järgi) näitas 3 või enama NRTI resistentsusega seotud mutatsiooni olemasolu, mida seostati vähenenud ravivastusega 4. nädalal ( $p=0,015$ ) või 4 või enam mutatsiooni 24. nädalal ( $p\leq 0,012$ ). Suurt resistentsust abakaviiri suhtes põhjustavad lisaks 69 insertiooni kompleks või Q151M mutatsioon, mis tavaliselt esineb kombinatsioonis mutatsioonidega A62V, V75I, F77L ja Y116F.

Ravieelne pöördrakriptaasi mutatsioon	Nädal 4 (n = 166)		
	n	Keskmine muutus vRNA (log <sub>10</sub> c/ml)	Protsent, kellel on <400 koopiat/ml vRNA
<b>Puudub</b>	15	-0,96	40%
<b>Ainult M184V</b>	75	-0,74	64%
<b>Ükskõik milline üks NRTI mutatsioon</b>	82	-0,72	65%
<b>Ükskõik millised kaks NRTIga seotud mutatsiooni</b>	22	-0,82	32%
<b>Ükskõik millised kolm NRTIga seotud mutatsiooni</b>	19	-0,30	5%
<b>Neli või enam NRTIga seotud mutatsiooni</b>	28	-0,07	11%

#### *Fenotüübiline resistentsus ja ristresistentsus*

Fenotüübiline resistentsus abakaviiri suhtes vajab M184V mutatsiooni koos vähemalt ühe teise abakaviirile selekteerunud mutatsiooniga või M184V koos mitme TAMiga. Fenotüübiline ristresistentsus teiste NRTIde suhtes on ainult M184V või M184I mutatsiooni puhul piiratud. Säilib zidovudiini, didanosini, stavudiini ja tenofoviiri retroviirusvastane aktiivsus selliste HIV-1 variantide vastu. M184V olemasolu koos K65R mutatsiooniga põhjustab ristresistentsust abakaviiri, tenofoviiri, didanosini ja lamivudiini vahel ning M184V koos L74V mutatsiooniga põhjustab ristresistentsust abakaviiri, didanosini ja lamivudiini vahel. M184V olemasolu koos Y115F mutatsiooniga põhjustab ristresistentsust abakaviiri ja lamivudiini vahel. Kergelt kättesaadavad genotüübilised ravimiresistentsuse tõlgendamise algoritmid ja kommertsiaalselt kättesaadavad tundlikkuseanalüüsid on määranud kliinilised läviväärtused eraldi abakaviiri ja lamivudiini vähenenud aktiivsuse kohta, mis ennustavad tundlikkust, osalist tundlikkust või resistentsust vastavalt kas tundlikkuse vahetu mõõtmise põhjal või HIV-1 resistentsuse fenotüübi kalkuleerimise põhjal viiruse genotüübi järgi. Abakaviiri ja lamivudiini õigel kasutamisel võib juhinduda praegu soovitatavatest resistentsuse algoritmidest.

Ristuv resistentsus abakaviiri või lamivudiini ja teiste retroviirusvastaste ainete, nagu proteaasi inhibiitorite või mittenukleosiid-pöördrakriptaasi inhibiitorite vahel on ebatõenäoline.

### Kliiniline kogemus

Kliiniline kogemus abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooniga, manustatuna üks kord ööpäevas, põhineb peamiselt neljal ravi-naivsetel isikutel tehtud uuringul: CNA30021, EPZ104057 (HEAT uuring), ACTG5202 ja CNA109586 (ASSERT uuring) ja kahel ravikogemusega isikutel tehtud uuringul: CAL30001 ja ESS30008.

### Varem ravi mittesaanud patsiendid

Abakaviiri ja lamivudiini kombinatsioonravi üks kord päevas manustatav raviskeem toetub 48-nädalasele multitsentrilisele topeltpimedale kontrollitud uuringule (CNA30021), kus osales 770 HIV-infektsiooniga varem ravi mittesaanud täiskasvanut. Tegemist oli peamiselt asümptomaatiliste HIV-infektsiooniga patsientidega (CDC staadium A). Nad randomiseeriti saama kas abakaviiri (ABC) annuses 600 mg üks kord päevas või 300 mg kaks korda päevas kombinatsioonis lamivudiini (300 mg üks kord päevas) ja efavirensiga (600 mg üks kord päevas). Tulemuste kokkuvõtte on alarühmiti esitatud alljärgnevas tabelis.

### **Tõhususe tulemused 48. nädalal uuringus CNA30021 uuringu alguse HIV-1 RNA ja CD4 kategooriate järgi (ITT-e TLOVR antiretroviirusravi naiivsetel isikutel).**

	<b>ABC QD +3TC+EFV (n=384)</b>	<b>ABC BID +3TC+EFV (n=386)</b>
<b>ITT-E populatsioon TLOVR analüüs</b>	Isikute osakaal, kellel oli HIV-1 RNA <50 koopiat/ml-s	
<b>Kõik isikud</b>	253/384 (66%)	261/386 (68%)
<b>Uuringu alguse RNA kategooria &lt;100 000 koopiat/ml</b>	141/217 (65%)	145/217 (67%)
<b>Uuringu alguse RNA kategooria ≥100 000 koopiat/ml</b>	112/167 (67%)	116/169 (69%)
<b>Uuringu alguse CD4 kategooria &lt;50</b>	3/6 (50%)	4/6 (67%)
<b>Uuringu alguse CD4 kategooria 50–100</b>	21/40 (53%)	23/37 (62%)
<b>Uuringu alguse CD4 kategooria 101–200</b>	57/85 (67%)	43/67 (64%)
<b>Uuringu alguse CD4 kategooria 201–350</b>	101/143 (71%)	114/170 (67%)
<b>Uuringu alguse CD4 kategooria &gt;350</b>	71/109 (65%)	76/105 (72%)
<b>&gt;1 logaritmiline HIV RNA vähenemine või &lt;50 koopiat/ml Kõik patsiendid</b>	372/384 (97%)	373/386 (97%)

Mõlema raviskeemi puhul täheldati sarnast kliinilist efektiivsust (ravierinevuse punkthinnang: -1,7; 95% usaldusintervall -8,4, 4,9). Nende tulemuste põhjal võib 95% usaldusväärsusega järeldada, et tõeline erinevus ei ole üle 8,4% kaks korda päevas manustatava raviskeemi kasuks. See potentsiaalne erinevus on piisavalt väike järeldamiseks, et abakaviiri üks kord päevas manustamine ei ole vähem efektiivne abakaviiri kaks korda päevas manustamisest.

Viroloogilise ravivastuse puudumise (viiruse hulk >50 koopiat/ml) madal üldine esinemissagedus oli sarnane nii üks kui kaks korda päevas manustatava ravi grupis (vastavalt 10% ja 8%). Väikesemahulises genotüübilise analüüsi valimis esines nukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitoritega seotud mutatsioone sagedamini üks kord päevas kui kaks korda päevas manustatava abakaviiri raviskeemi puhul. Sellest uuringust saadud väheste andmete tõttu ei saa teha kindlaid järeldusi.

Mõnedes Kivexa võrdlusuuringutes, nt . *HEAT*, *ACTG5202* ja *ASSERT*, on saadud vastuolulisi andmeid.

EPZ104057 (uuring HEAT) oli randomiseeritud, topeltpime, platseeboga sobitatud, 96-nädalane mitmekeskuseline uuring, kus esmane eesmärk oli hinnata abakaviiri/lamivudiini (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) ja tenofoviiri/emtritsitabiini (TDF/FTC, 300 mg/200 mg) suhtelist efektiivsust, kui kumbagi manustati üks kord ööpäevas kombinatsioonis lopinaviiri/ritonaviiriga (LPV/r, 800 mg/200 mg) HIV-infektsiooniga, varem ravi mittesaanud täiskasvanutele. Esmane efektiivsuse analüüs viidi läbi 48. nädalal ning uuring jätkus 96. nädalani ja demonstreeris samaväärsust. Järgnevalt on toodud tulemuste kokkuvõte:

**Viroloogiline ravivastus plasma HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml alusel  
ITT-populatsioon M=N üleminek kaasa arvatud**

Viroloogiline ravivastus	ABC/3TC +LPV/r (N = 343)		TDF/FTC + LPV/r (N = 345)	
	Nädal 48	Nädal 96	Nädal 48	Nädal 96
<b>Üldine ravivastus (stratifitseeritud HIV-1 RNA algtaseme järgi)</b>	231/343 (68%)	205/343 (60%)	232/345 (67%)	200/345 (58%)
<b>Ravivastus HIV-1 RNA algtaseme &lt;100 000 k/ml järgi</b>	134/188 (71%)	118/188 (63%)	141/205 (69%)	119/205 (58%)
<b>Ravivastus HIV-1 RNA algtaseme ≥100 000 k/ml järgi</b>	97/155 (63%)	87/155 (56%)	91/140 (65%)	81/140 (58%)

Sarnast viroloogilist ravivastust täheldati mõlema raviskeemi puhul (punkthinnang ravierinevusele 48. nädalal: 0,39%, 95% CI: -6,63, 7,40).

Uuring ACTG 5202 oli mitmekeskuseline, randomiseeritud võrdlusuuring, kus topeltpimedat abakaviiri/lamivudiini või emtritsitabiini/tenofoviiri kasutati kombinatsioonis avatud sildiga efavirensi või atazanaviiri/ritonaviiriga varem ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga patsientidel. Patsiendid stratifitseeriti skriiningu ajal plasma HIV-1 RNA taseme < 100 000 ja ≥ 100 000 koopiat/ml alusel. Uuringu ACTG 5202 vaheanalüüs näitas, et ravi abakaviiri/lamivudiiniga oli emtritsitabiini/tenofoviiriga võrreldes seotud statistiliselt oluliselt suurema viroloogilise ravivastuse puudumise riskiga (mida määratleti kui viiruse hulka >1000 koopiat/ml 16. nädalal või pärast seda ja enne 24. nädalat või HIV-RNA taset >200 koopiat/ml 24. nädalal või pärast seda) uuritavatel, kellel oli skriiningu ajal viiruse hulk ≥ 100 000 koopiat/ml (hinnanguline riskisuhe: 2,33, 95% CI: 1,46, 3,72; p=0,0003). Täheldatud efektiivsuse erinevuste tõttu soovitas andmete ohutuse jälgimiskomisjon (*Data Safety Monitoring Board*, DSMB) kaaluda kõikide kõrge viiruse hulga alagruppi kuuluvate uuritavate ravi muutmist. Madala viiruse hulga alagruppi kuuluvad uuritavad jätkasid uuringu raames pimeravi.

Madala viiruse hulga alagruppi kuuluvatelt uuritavatelt saadud andmete analüüs ei näidanud tõestatavat erinevust nukleosiidi analoogide vahel patsientide osas, kellel ei puudunud 96. nädalal viroloogiline ravivastus. Tulemused on toodud järgnevalt:

- 88,3% ABC/3TC vs 90,3% TDF/FTC puhul, kui atazanaviiri/ritonaviiri kasutati kolmanda ravimina, ravierinevus -2,0% (95% CI -7,5%, 3,4%),
- 87,4% ABC/3TC vs 89,2% TDF/FTC, puhul, kui efavirensi kasutati kolmanda ravimina, ravierinevus -1,8% (95% CI -7,5%, 3,9%).

CNA109586 (uuring ASSERT) oli mitmekeskuseline, avatud, randomiseeritud uuring, kus abakaviiri/lamivudiini (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) ja tenofoviiri/emtritsitabiini (TDF/FTC,

300 mg/200 mg), mida kumbagi manustati üks kord päevas koos efavirensiga (EFV, 600 mg), kasutati retroviirusvastast ravi mittesaanud, HLA-B\*5701 negatiivsetel, HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel. Viroloogiliste tulemuste kokkuvõte on esitatud järgnevas tabelis:

**Viroloogiline ravivastus 48. nädalal ITT-populatsioon < 50 koopiat/ml TLOVR**

	<b>ABC/3TC + EFV (N =192)</b>	<b>TDF/FTC + EFV (N =193)</b>
<b>Üldine ravivastus</b>	114/192 (59%)	137/193 (71%)
<b>Ravivastus HIV-1 RNA algtaseme &lt;100 000 k/ml järgi</b>	61/95 (64%)	62/83 (75%)
<b>Ravivastus HIV-1 RNA algtaseme ≥100 000 k/ml järgi</b>	53/97 (55%)	75/110 (68%)

48. nädalal täheldati väiksemat viroloogilise ravivastuse määra ABC/3TC puhul TDF/FTC-ga võrreldes (punkthinnang ravierinevusele: 11,6%, 95% CI: 2,2, 21,1).

Varem ravi saanud patsiendid

Kahe uuringu, CAL30001 ja ESS30008, andmed näitasid, et Kivexa manustamisel üks kord ööpäevas on ravikogemusega patsientidel samasugune viroloogiline tõhusus kui abakaviiril annuses 300 mg kaks korda ööpäevas pluss lamivudiinil 300 mg üks kord ööpäevas või 150 mg kaks korda ööpäevas.

Uuringus CAL30001 randomiseeriti 182 varem ravi saanud patsienti, kellel puudus viroloogiline ravivastus, ja nad said raviks kas Kivexa't üks kord päevas või abakaviiri 300 mg kaks korda päevas pluss lamivudiini 300 mg üks kord päevas, mõlemat kombinatsioonis tenofoviiri ja proteaasi inhibiitori või mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoriga 48 nädala jooksul. Täheldati HIV-1 RNA taseme sarnast langust, mõõdetuna keskmine kõveraalne pindala miinus algväärtus, näidates, et Kivexa rühm ei olnud halvem abakaviir pluss lamivudiin kaks korda ööpäevas rühmast (AAUCMB, vastavalt -1,65 log<sub>10</sub> koopiat/ml versus -1,83 log<sub>10</sub> koopiat/ml, 95% usaldusintervall -0,13, 0,38). Patsientide arv, kellel HIV-1 RNA tase oli 48. nädalal <50 koopiat/ml (50% versus 47%) ja <400 koopiat/ml (54% versus 57%), oli samuti mõlemas grupis sarnane (ITT populatsioon). Ent kuna selles uuringus osalesid ainult mõõdukalt ravi saanud patsiendid ning puudus gruppidevaheline tasakaal esialgse viiruse hulga osas, tuleb neid tulemusi tõlgendada ettevaatusega.

Uuringus ESS30008 randomiseeriti 260 viroloogilise supressiooniga patsienti, kes said esmavaliku raviks 300 mg abakaviiri pluss 150 mg lamivudiini kaks korda päevas ja proteaasi inhibiitorit või mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorit, jätkama seda raviskeemi või üle minema Kivexa pluss proteaasi inhibiitori või mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitori kasutamisele 48 nädala jooksul. 48. nädala tulemused näitasid, et Kivexa grupis saavutati sarnane viroloogiline ravivastus kui abakaviiri pluss lamivudiini grupis: see baseerus patsientide arvul, kellel HIV-1 RNA tase oli <50 koopia/ml (vastavalt 90% ja 85%, 95% usaldusintervall -2,7, 13,5).

Müügiloa hoidja ei ole abakaviiri/lamivudiini kombinatsiooni jaoks välja selgitanud genotüübilise tundlikkuse skoori (GSS, *genotypic sensitivity score*). Tabelis on esitatud CAL30001 uuringus ravikogemusega patsientidel, kellel 48. nädalal oli HIV-RNA <50 koopiat/ml, genotüübilise tundlikkuse skoori järgi määratud optimeeritud baasravi (OBT, *optimized background therapy*). Hinnati ka peamiste IAS-USA määratletud mutatsioonide mõju abakaviiri või lamivudiini ravivastusele ja mitme mitte-pöördtranskriptaasiinhibiitori resistentsusega seotud mutatsioonide arvule uuringu alguses olemasolevatest mutatsioonidest. GSS saadi Monogrami aruannetest, milles tundlikele viirustele määrati väärtused 1–4, tuginedes raviskeemi ravimite arvule, ja vähenenud tundlikkusega viirustele määrati väärtus 0. Genotüübilise tundlikkuse skoori ei saadud uuringu alguses kõigi patsientide kohta. CAL30001 uuringus saadi üks kord ööpäevas ja kaks korda ööpäevas abakaviiri

kasutatavate ravimite rühmades samasugusel hulgal patsientidel GSS skoorid <2 või ≥2, mis 48. nädalaks vähendasid viiruskoopiate arvu edukalt <50 koopiale/ml.

**Patsientide osakaal CAL30001 uuringus, kellel 48. nädalal oli viiruskoopiaid <50 koopiat/ml genotüübilise tundlikkuse skoori järgi OBT korral ja uuringu alguse mutatsioonide arvu järgi.**

	ABC/3TC FDC QD (n=94)				ABC BID +3TC QD (n=88)
	Uuringu alguse mutatsioonide arv <sup>1</sup>				
Genotüübiline tundlikkuse skoor OBT korral	Kõik	0–1	2–5	6+	Kõik
≤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%)
Teadmata	8/14 (57%)	6/14 (43%)	2/14 (14%)	0	2/6 (33%)
<b>Kõik</b>	47/94 (50%)	30/94 (32%)	17/94 (18%)	0	41/88 (47%)

<sup>1</sup> Peamised IAS-USA määratud abakaviiri või lamivudiini mutatsioonid ja mitme mitte-pöörtranskriptaasi inhibiitori resistentsusega seotud mutatsioonid

CNA109586 (ASSERT) ja CNA30021 uuringutes saadi ravi –naivsete patsientide genotüübiandmed patsientide alarühma skriinimisel või uuringu alguses ja nende patsientide kohta, kes vastasid ravi ebaõnnestumise viroloogilistele kriteeriumitele. CNA30021 uuringu patsiendi alarühma osalised andmed on esitatud alltoodud tabelis, kuid neid tuleb tõlgendada ettevaatusega. Ravimitundlikkuse skoorid määrati iga patsiendi viiruse genotüübi kohta, kasutades ANRS 2009 HIV-1 genotüübilise ravimiresistentsus algoritmi. Igale skeemis olevale tundlikule ravimile määrati skoor 1 ja ravimitele, mille kohta ANRS-i algoritm ennustas resistentsust, määrati väärtus 0.

**Patsientide osakaal CNA30021 uuringus, kellel 48. nädalal oli viiruskoopiaid <50 koopiat/ml, genotüübilise tundlikkuse skoori järgi OBT korral ja uuringu alguse mutatsioonide arvu järgi.**

	ABC QD + 3TC QD + EFV QD (N=384)				ABC BID+ 3TC QD + EFV QD (N=386)
	Uuringu alguse mutatsioonide arv <sup>1</sup>				
Genotüübiline tundlikkuse skoor OBT korral	Kõik	0–1	2–5	6+	Kõik
≤2	2/6 (33%)	2/6 (33%)	0	0	3/6 (50%)
>2	58/119 (49%)	57/119 (48%)	1/119 (<1%)	0	57/114 (50%)
<b>Kõik</b>	60/125 (48%)	59/125 (47%)	1/125 (<1%)	0	60/120 (50%)

<sup>1</sup> Peamised IAS-USA (detsember 2009) määratud mutatsioonid abakaviiri või lamivudiini jaoks

Abakaviiri ja lamivudiini üks kord ööpäevas ja kaks korda ööpäevas manustamist võrreldi HIV-infektsiooniga lastel läbi viidud randomiseeritud mitmekeskuselises kontrollitud uuringus. Uuringusse ARROW (COL105677) kaasati 1206 last vanuses 3 kuud kuni 17 aastat, kellele annustati ravimit vastavalt Maailma Tervishoiuorganisatsiooni ravijuhistes (HIV-infektsiooni retroviirusvastane ravi väikelastel ja lastel, 2006) sisalduvatele kehakaalul põhinevatele soovitudele.

Pärast 36 nädalat kestnud ravi abakaviiri ja lamivudiiniga kaks korda ööpäevas randomiseeriti 669 sobivat uuringualust jätkama ravimite manustamist kaks korda ööpäevas või minema üle

abakaviiri ja lamivudiini manustamisele üks kord ööpäevas veel vähemalt 96 nädala jooksul. Selles populatsioonis said 104 patsienti, kes kaalusid vähemalt 25 kg, 600 mg abakaviiri ja 300 mg lamivudiini Kivexa kujul üks kord ööpäevas; ravi kestuse mediaan oli 596 päeva.

Selles uuringus randomiseeritud 669 uuringualuse (vanuses 12 kuud kuni  $\leq 17$  aastat) seas saavutati abakaviiri/lamivudiini üks kord ööpäevas manustamise rühmas samaväärsed tulemused võrreldes kaks korda ööpäevas manustamise rühmaga vastavalt eelnevalt kindlaksmääratud samaväärsuse piirväärtusele -12% esmase tulemusnäitaja (viiruse hulk  $< 80$  koopiat/ml 48. nädalal) ja teisese tulemusnäitaja (96. nädalal) ning kõikide teiste uuritud läviväärtuste ( $< 200$  koopiat/ml,  $< 400$  koopiat/ml,  $< 1000$  koopiat/ml) osas, mis kõik jäid samaväärsuse piiridesse. Heterogeensuse suhtes testivad alarühma analüüsid (üks *versus* kaks korda ööpäevas) ei näidanud soo, vanuse ega randomiseerimise aegse viiruse hulga märkimisväärset mõju. Järeldused toetasid samaväärsust hoolimata analüüsimeetodist.

104 Kivexa't saanud patsiendi (sh 25...40 kg kehakaaluga patsientide) seas oli viiruse supressioon sarnane.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Fikseeritud annustes abakaviiri ja lamivudiini sisaldav kombineeritud tablett on bioekvivalentne eraldi manustatud lamivudiini ja abakaviiriga. Seda on demonstreeritud ühekordse annuse 3-grupilises ristuva ülesehitusega bioekvivalentsuuringus, kus hinnati tervetele täiskasvanutele ( $n=30$ ) manustatud kombineeritud tablette (tühja kõhuga) versus 2 x 300 mg abakaviiri tablette pluss 2 x 150 mg lamivudiini tablette (tühja kõhuga) versus koos suure rasvasisaldusega einega manustatud kombineeritud tablette. Tühja kõhuga manustamise puhul ei täheldatud olulist erinevust imendumise ulatuse osas, mida mõõdeti iga komponendi kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni ( $C_{max}$ ) järgi. Kombineeritud tablettide tühja ja täiskõhuga manustamise võrdlemisel ei ilmnenud toidu kliiniliselt olulist mõju. Need tulemused näitavad, et kombineeritud tablette võib võtta koos toiduga või ilma. Järgnevalt on kirjeldatud lamivudiini ja abakaviiri farmakokineetilisi omadusi.

### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imenduvad abakaviir ja lamivudiin seedetraktist kiiresti ja hästi. Suu kaudu manustatud abakaviiri ja lamivudiini absoluutne biosaadavus täiskasvanutel on vastavalt umbes 83% ja 80...85%. Keskmine maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg ( $t_{max}$ ) on umbes 1,5 tundi ja 1 tund vastavalt abakaviiri ja lamivudiini puhul. Pärast abakaviiri ühekordse 600 mg annuse manustamist on keskmine (CV)  $C_{max}$  4,26  $\mu\text{g/ml}$  (28%) ja keskmine (CV)  $AUC_{\infty}$  11,95  $\mu\text{g.h/ml}$  (21%). Pärast lamivudiini korduvat suukaudset manustamist annuses 300 mg üks kord päevas seitsme päeva jooksul on keskmine (CV) tasakaalukontsentratsiooni faasi  $C_{max}$  2,04  $\mu\text{g/ml}$  (26%) ja keskmine (CV)  $AUC_{24}$  8,87  $\mu\text{g.h/ml}$  (21%).

### Jaotumine

Abakaviiri ja lamivudiini intravenoosse manustamise uuringutest on ilmnenud, et keskmine jaotusruumala on vastavalt 0,8 ja 1,3 l/kg. *In vitro* plasmavalkudega seonduvuse uuringud näitavad, et terapeutiliste kontsentratsioonide puhul seondub abakaviir inimese plasmavalkudega vaid vähesel või mõõdukal määral (~49%). Lamivudiinil on terapeutilise annusevahemiku piirides lineaarne farmakokineetika ja vähene seonduvus plasmavalkudega *in vitro* (<36%). See näitab vähest tõenäosust teiste ravimitega koostoimete tekkeks väljatõrjumise teel seosest plasmavalkudega.

Andmed näitavad, et abakaviir ja lamivudiin tungivad kesknärvisüsteemi (KNS) ja jõuavad tserebrospinaalvedelikku (TSV). Abakaviiriga läbi viidud uuringutest on ilmnenud TSV/plasma AUC suhe vahemikus 30...44%. Kui abakaviiri manustatakse annuses 600 mg 2 korda päevas, on maksimaalse kontsentratsiooni väärtused 9 korda suuremad kui abakaviiri  $IC_{50}$  (0,08  $\mu\text{g/ml}$  või 0,26  $\mu\text{M}$ ). Lamivudiini keskmine TSV/plasmakontsentratsiooni suhe oli 2...4 tundi pärast suukaudset

manustamist ligikaudu 12%. Lamivudiini tegelik kesknärvisüsteemi tungimise ulatus ja selle seos kliinilise toimega on teadmata.

### Biotransformatsioon

Abakaviir metaboliseerub peamiselt maksas, umbes 2% manustatud annusest eritub muutumatul kujul neerude kaudu. Inimesel toimub metabolism põhiliselt alkoholdehüdrogenaasi abil ja glükuronisatsiooni kaudu 5'-karboksüülhappeks ja 5'-glükuroniidiks, mis moodustavad umbes 66% manustatud annusest. Need metaboliidid erituvad uriiniga.

Lamivudiini üldises eliminatsioonis on metabolismil minimaalne tähtsus. Valdavalt eritub lamivudiin muutumatul kujul neerude kaudu. Metaboolsete koostoimete tekkimise tõenäosus lamivudiiniga on väike tema vähese metabolismi tõttu maksas (5...10%).

### Eritumine

Abakaviiri keskmine poolväärtusaeg on umbes 1,5 tundi. Pärast 300 mg abakaviiri kaks korda päevas korduvat suukaudset manustamist ei teki abakaviiri olulist kuhjumist. Abakaviiri eliminatsioon toimub metabolismi teel maksas, millele järgneb metaboliitide eritumine peamiselt uriiniga. Uriiniga eritub metaboliitidena või muutumatul kujul umbes 83% abakaviiri manustatud annusest, ülejäänud osa eritub roojaga.

Lamivudiini eliminatsiooni poolväärtusaeg on 5...7 tundi. Lamivudiini keskmine süsteemne kliirens on umbes 0,32 l/t/kg, millest valdava osa moodustab renaalne kliirens (>70%), mis toimub läbi orgaanilise katioonse transportsüsteemi. Neerukahjustusega patsientidega läbi viidud uuringutest ilmnes, et neerufunktsiooni häire mõjutab lamivudiini eliminatsiooni. Kivexa't ei soovitata kasutada patsientidel kreatiniini kliirensiga < 50 ml/min, kuna see ei võimalda vajalikku annuse kohandamist (vt lõik 4.2).

### Rakusisene farmakokineetika

Uuringus, kus 20 HIV-infektsiooniga patsienti said 300 mg abakaviiri kaks korda päevas (enne 24-tunnist proovivõtmise perioodi manustati ainult üks 300 mg annus), oli geomeetiline keskmine terminaalne karboviir-TP intratsellulaarne poolväärtusaeg tasakaalukontsentratsiooni faasis 20,6 tundi, samas uuringus oli abakaviiri geomeetiline keskmine plasma poolväärtusaeg 2,6 tundi. 27 HIV-infektsiooniga patsiendi osalusega ristuva ülesehitusega uuringus oli karboviir-TP intratsellulaarne ekspositsioon suurem 600 mg abakaviiri üks kord päevas ( $AUC_{24,ss} + 32\%$ ,  $C_{max24,ss} + 99\%$  ja  $C_{min} + 18\%$ ) kui 300 mg kaks korda päevas manustamisel. Lamivudiini annuses 300 mg üks kord päevas saanud patsientidel pikenes lamivudiin-TP terminaalne intratsellulaarne poolväärtusaeg 16...19 tunnini, võrreldes lamivudiini plasma poolväärtusajaga 5...7 tundi. 60 terve vabatahtlikuga läbiviidud ristuva ülesehitusega uuringus olid intratsellulaarse lamivudiin-TP farmakokineetilised näitajad sarnased ( $AUC_{24,ss}$  ja  $C_{max24,ss}$ ) või väiksemad ( $C_{min} - 24\%$ ) 300 mg lamivudiini üks kord päevas kui 150 mg lamivudiini kaks korda päevas manustamisel. Üldiselt need andmed toetavad 300 mg lamivudiini ja 600 mg abakaviiri üks kord päevas kasutamist HIV-infektsiooniga patsientide raviks. Lisaks on selle üks kord päevas manustatava kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust demonstreeritud keskses kliinilises uuringus (CNA30021 – vt Kliiniline kogemus).

### Patsientide erigrupid

#### *Maksakahjustus*

Farmakokineetilised andmed on saadud eraldi abakaviiri ja lamivudiini kohta.

Abakaviir metaboliseerub peamiselt maksas. Abakaviiri farmakokineetikat on uuritud kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' skoor 5...6), kellele manustati ühekordne 600 mg annus: keskmine (vahemik) – AUC väärtus oli 24.1 (10.4 kuni 54.8) ug.h/ml. Tulemused näitasid, et

abakaviiri AUC suurenes keskmiselt (90%CI) 1,89 korda [1,32; 2,70] ja eliminatsiooni poolväärtusaeg 1,58 korda [1,22; 2,04]. Abakaviiri plasmakontsentratsiooni olulise varieeruvuse tõttu kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole võimalik anda kindlat annuse vähendamise soovitusi.

Mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidelt saadud andmed näitavad, et maksafunktsiooni häire ei mõjuta oluliselt lamivudiini farmakokineetikat.

Abakaviiri puhul saadud andmete põhjal ei soovitata Kivexa't kasutada mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel.

#### *Neerukahjustus*

Farmakokineetilised andmed on saadud eraldi lamivudiini ja abakaviiri kohta. Abakaviir metaboliseerub peamiselt maksas, umbes 2% abakaviirist eritub muutumatul kujul uriiniga. Abakaviiri farmakokineetika lõpp-staadiumis neeruhaigusega patsientidel on sarnane normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Uuringutest lamivudiiniga on ilmnenu, et neerufunktsiooni häirega patsientidel suureneb plasmakontsentratsioon (AUC) kliirensi aeglustumise tõttu. Kivexa't ei soovitata kasutada patsientidel kreatiniini kliirensiga < 50 ml/min, kuna see ei võimalda vajalikku annuse kohandamist.

#### *Eakad patsiendid*

Puuduvad farmakokineetilised andmed üle 65-aastaste patsientide kohta.

#### *Lapsed*

Lastele manustamisel imendub abakaviir suukaudsetest ravimvormidest kiiresti ja hästi. Laste farmakokineetilised uuringud on näidanud, et ravimi manustamisel üks kord ööpäevas saavutatakse samaväärsed AUC<sub>24</sub> väärtused kui ravimi manustamisel kaks korda ööpäevas, kasutades nii suukaudse lahuse kui tablettide sama ööpäevast koguannust.

Lamivudiini absoluutne biosaadavus (ligikaudu 58...66%) oli alla 12-aastastel lastel madalam ja varieeruvam. Kuid tablettidega läbi viidud laste farmakokineetilised uuringud on näidanud, et ravimi manustamisel üks kord ööpäevas saavutatakse samaväärsed AUC<sub>24</sub> väärtused kui ravimi manustamisel kaks korda ööpäevas, kasutades sama ööpäevast koguannust.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Välja arvatud negatiivne *in vivo* roti mikrotoomade test, ei ole andmeid abakaviiri ja lamivudiini kombinatsioonipreparaadi kasutamise kohta katseloomadel.

#### Mutageensus ja kartsinogeensus

Bakteriaalsetes testides ei olnud abakaviir ega lamivudiin mutageense toimega, kuid sarnaselt teiste nukleosiidi analoogidega inhibeerisid nad tsellulaarset DNA replikatsiooni imetajarakkudel teostatud *in vitro* testides, näiteks hiire lümfoomirakkude testis. Abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooniga teostatud *in vivo* roti mikrotoomade testi tulemused olid negatiivsed.

*In vivo* uuringutes ei ole lamivudiini kliinilistest plasmakontsentratsioonidest 40...50 korda kõrgemate puhul genotoksilist toimet leitud. Abakaviiril on suurte kontsentratsioonide puhul nii *in vitro* kui *in vivo* nõrk kromosoome kahjustav toime.

Abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooni kartsinogeensusust ei ole uuritud. Pikaajalistes kartsinogeensusuuringutes hiirte ja rottidega ei ole lamivudiinil kartsinogeenset toimet täheldatud. Kartsinogeensusuuringutes, kus abakaviiri manustati suu kaudu hiirtele ja rottidele, täheldati nii pahaloomuliste kui mitte-pahaloomuliste kasvujate esinemissageduse suurenemist. Pahaloomulisi



kasvajaid leiti mõlema liigi isasloomade eesnahanäärmetest ja emasloomade kliitorinäärmetest, samuti isaste rottide kilpnäärmest ja emaste rottide maksast, kusepõiest, lümfisõlmedest ja nahaaluskoest lähtununa.

Enamik neist kasvajatest tekkis abakaviiri suurima annuse kasutamisel, mis hiirtel oli 330 mg/kg/päevas ja rottidel 600 mg/kg/päevas. Erandiks oli eesnahanäärmetest lähtunud kasvaja, mis tekkis hiirtel annuse 110 mg/kg kasutamisel. Süsteemsed plasmakontsentratsioonid hiirtel ja rottidel, mis ei avaldanud ebasoodsat mõju, on 3...7 korda suuremad ravi ajal inimesel saavutatavast süsteemsest plasmakontsentratsioonist. Kuigi nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada, lubavad need andmed arvata, et ravist saadav võimalik kasu ületab kartsinogeense riski.

### Korduva manustamise toksilisus

Toksikoloogilistes uuringutes suurenes abakaviirravi toimet rottide ja ahvide maksa kaal. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada. Puuduvad kliiniliste uuringute andmed abakaviiri hepatotoksilise toime kohta. Lisaks ei ole inimesel täheldatud abakaviiri metabolismi autoinduktsiooni ega teiste maksas metaboliseeruvate ravimite metabolismi indutseerimist.

Pärast abakaviiri manustamist kahe aasta jooksul täheldati hiirte ja rottide südames kergelt müokardi degeneratsiooni. Süsteemsed plasmakontsentratsioonid olid 7...24 korda suuremad inimesel saavutatavast süsteemsest kontsentratsioonist. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud.

### Reproduktsioonitoksikoloogia

Reproduktsioonitoksilisuse loomkatsetes läbisid lamivudiin ja abakaviir platsentat.

Lamivudiin ei olnud loomkatsetes teratogeenne, kuid on põhjustanud embrüo varajast hukkumist küülikutel suhteliselt madala süsteemse kontsentratsiooni juures, mis on võrreldav inimestel saavutatuga. Rottidel ei põhjustanud ravim vastavat toimet ka väga suurte annuste kasutamisel.

Abakaviiri puhul on toksilist toimet embrüole ja lootele täheldatud rottidel, kuid mitte küülikutel. Need leiud hõlmasid loote kehakaalu vähenemist, loote turseid ning skeletiväärarengute esinemissageduse suurenemist, varajast emakasisest surma ja surnultsünda. Nende leidude põhjal ei ole võimalik teha järeldusi abakaviiri teratogeense toime kohta.

Rottidega teostatud fertiilsusuuringust ilmnas, et abakaviiril ja lamivudiinil puudub mõju isas- ja emasloomade viljakusele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

magneesiumstearaat  
mikrokristalne tselluloos  
naatriumtärklisglükollaat

#### Tableti kate

Opadry Orange YS-1-13065-A, mis sisaldab:  
hüpromelloos  
titaandioksiid  
makrogool 400  
polüsorbaat 80  
päikeseloojangukollane FCF (E110)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

30 tabletti läbipaistmatutes valgetes (PVC/PVDC-alumiinium/paber) lastekindlates blisterpakendites. Multipakendid sisaldavad 90 tabletti (kolme 30 tabletiga pakendit) läbipaistmatutes valgetes (PVC/PVDC-alumiinium) lastekindlates blisterpakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. detsember 2004  
Müügiloa uuendamise kuupäev: 17. november 2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.emea.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

## B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

## C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

### • Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

## D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

### • Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamise ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

### • Riski minimeerimise lisameetmed

**Abakaviiri (ABC) sisaldavate ravimite (Ziagen, Kivexa ja Trizivir) ELi riskijuhtimiskava sisaldab järgmist riski minimeerimise kava seoses abakaviirist tingitud ülitundlikkusreaktsiooniga (HSR), mis on oluline tuvastatud risk:**

<b>Ohutusprobleem</b>	<b>Abakaviirist tingitud ülitundlikkus (sh abakaviirist tingitud ülitundlikkusreaktsiooni suhtes kliinilise valvsuse vähenemise oht pärast HLA-B*5701 skriiningut).</b>
<b>Rutiinsed riski minimeerimise meetmed</b>	ELis kinnitatud ravimi omaduste kokkuvõte sisaldab üksikasjalikku teavet ja nõuandeid seoses abakaviirist tingitud

<b>Ohutusprobleem</b>	<b>Abakaviirist tingitud ülitundlikkus (sh abakaviirist tingitud ülitundlikkusreaktsiooni suhtes kliinilise valvsuse vähenemise oht pärast HLA-B*5701 skriiningut).</b>
	ülitundlikkusreaktsiooniga
<b>Riski minimeerimise lisameetmed</b>	<b>Eesmärk ja põhjendus:</b> Abakaviirist tingitud ülitundlikkusreaktsioonist arusaamise ja teadlikkuse tõstmine.
	<b>Pakutud meetmed:</b> Uuendatud teavitusmaterjalide andmine tervishoiutöötajatele riikides, kus abakaviirile on antud müügiluba.
	<b>Pakutud riski minimeerimise meetmete edukuse kontrollimiseks kasutatavad kriteeriumid:</b> Teavitusprogrammi rakendamist jälgib müügiloa hoidja auditeerimise teel.
	<b>Pakutud ülevaatusperiood:</b> Materjalid vaadatakse üle kord aastas.

Abakaviirist tingitud ülitundlikkusreaktsiooni teavitusprogramm on olnud olemas alates abakaviiri esmakordsest registreerimisest ühte toimeainet sisaldava preparaadina ZIAGEN (USAs detsembris 1998, ELis juulis 1999).

**Teavitusmaterjali põhikomponendid**, et suurendada arusaamist ja tõsta teadlikkust abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioonist ning täiendada teavet, mis juba sisaldub praegu ELis kinnitatud ravimi omaduste kokkuvõttes.

### 1. Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni diagnoos

**Abakaviirist tingitud ülitundlikkusreaktsiooni põhilised sümptomid** on palavik (~80%), lööve (~70%), seedetrakti sümptomid (>50%) nagu iiveldus, kõhuvalu, oksendamine ja kõhulahtisus, üldine halb enesetunne, väsimus ja peavalu (~50%) ning muud sümptomid (~30%) nagu respiratoorsed, limaskestade ja lihas-skeleti sümptomid.

**Ülaltoodu põhjal tuleb patsiente juhendada, et nad võtaksid otsekohe ühendust oma arstiga, et kindlaks teha, kas nad peavad lõpetama abakaviiri kasutamise, kui:**

- tekib nahalööve VÕI
- tekib üks või enam sümptomit vähemalt kahest järgmisest grupist:
  - Palavik
  - Õhupuudus, kurguvalu või kõha
  - Iiveldus või oksendamine või kõhulahtisus või kõhuvalu
  - Väga tugev väsimus või valud või üldine halb enesetunne

### 2. Farmakogeneetiline testimine

HLA-B\*5701 on ainus tuvastatud farmakogeneetiline marker, mis on järjekindlalt seotud abakaviirist tingitud ülitundlikkusreaktsiooni kliinilise diagnoosiga. Kuid mõnedel abakaviirist tingitud ülitundlikkusreaktsiooni kahtlusega patsientidel ei pruugi esineda HLA-B\*5701 alleeli.

Enne abakaviirravi alustamist peavad arstid teostama HLA-B\*5701 skriiningu. HLA-B\*5701 kandlus tuleb alati dokumenteerida ja seda tuleb enne ravi alustamist patsiendile selgitada. Kliiniliste otsuste tegemise aluseks on abakaviirist tingitud ülitundlikkuse kliiniline kahtlus. HLA-B\*5701 skriining abakaviirist tingitud ülitundlikkuse riski tuvastamiseks ei asenda kunagi asjakohast kliinilist valvsust ja patsiendi jälgimist abakaviiri saavatel isikutel. Kui abakaviirist tingitud ülitundlikkust ei ole võimalik kliiniliselt välistada, tuleb abakaviiri kasutamine püsivalt lõpetada ja ravi ei tohi uuesti alustada hoolimata HLA-B\*5701 skriiningu tulemustest. Skriining on soovitatav ka enne abakaviirravi uuesti alustamist patsientidel, kelle HLA-B\*5701 kandlus ei ole teada ja kes on eelnevalt abakaviiri talunud.

### 3. Abakaviirist tingitud ülitundlikkusreaktsiooni käsitlus

Hoolimata HLA-B\*5701 kandlusest peavad patsiendid, kellel diagnoositakse ülitundlikkusreaktsiooni, ravi abakaviiriga otsekohe lõpetama. Sümptomid võivad ilmneda mis tahes ajal abakaviirravi jooksul, kuid tavaliselt tekivad need esimese 6 ravinädala jooksul. Kui abakaviirravi lõpetamine pärast

ülitundlikkuse ilmnemist viibib, võib tekkida kiiret tüüpi ja eluohtlik reaktsioon. Pärast abakaviiri ärajätmist tuleb reaktsiooni sümptomeid ravida vastavalt kohalikele ravijuhenditele. Ravi taasalustamisel võib tekkida kiirema ja raskema kuluga reaktsioon, mis võib lõppeda surmaga, mistõttu on ravi taasalustamine vastunäidustatud.

#### **4. Ülitundlikkuse juhtumiuringud**

Teavitusematerjal sisaldab 3 näidis-juhtumiuringut, et demonstreerida erinevaid kliinilisi stsenaariume ja nende käsitlemist.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### BLISTERPAKENDI VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kivexa 600 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
abakaviir/lamivudiin

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kaetud tablett sisaldab 600 mg abakaviiri (abakaviirsulfaadina) ja 300 mg lamivudiini

#### 3. ABIAINED

Sisaldab päikeseloojangukollast (E110), lisainformatsioon vt pakendi infoleht

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Suukaudne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Eemaldage pakendist infokaart, mis sisaldab tähtsat ohutuslast teavet

HOIATUS! Ülitundlikkusreaktsioonile viitavate sümptomite ilmnemisel kontakteeruge OTSEKOHE oma arstiga

„Rebi siit“

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/04/298/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

kivexa

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Läbipaistvasse plastikmaterjali pakitud 90 tableti (kolm 30 kaetud tabletiga pakendit) välisetikett (*Blue Box*'iga)

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kivexa 600 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
abakaviir/lamivudiin

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kaetud tablett sisaldab 600 mg abakaviiri (abakaviirsulfaadina) ja 300 mg lamivudiini

### 3. ABIAINED

Sisaldab päikeseloojangukollast (E110), lisainformatsioon vt pakendi infoleht

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Multipakend sisaldab 90 kaetud tabletti (kolm pakendit 30 tabletiga)

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

HOIATUS! Ülitundlikkusreaktsioonile viitavate sümptomite ilmnemisel kontakteeruge OTSEKOHE oma arstiga

### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/04/298/003

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

kivexa

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**90 tabletti (kolme 30 kaetud tabletiga pakendit) sisaldavad multipakendid – ilma *blue box*'ita –  
BLISTERPAKENDI VÄLISPAKEND  
30 TABLETTI**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kivexa 600 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
abakaviir/lamivudiin

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kaetud tablett sisaldab 600 mg abakaviiri (abakaviirsulfaadina) ja 300 mg lamivudiini

### 3. ABIAINED

Sisaldab päikeseloojangukollast (E110), lisainformatsioon vt pakendi infoleht

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kaetud tabletti  
Multipakendi komponent, ei müüda eraldi

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Eemaldage pakendist infokaart, mis sisaldab tähtsat ohutuslast teavet

HOIATUS! Ülitundlikkusreaktsioonile viitavate sümptomite ilmnemisel kontakteeruge OTSEKOHE oma arstiga

„Rebi siit“

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)****13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kivexa 600 mg/300 mg tabletid  
abakaviir/lamivudiin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

ViiV Healthcare BV

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUBER**

Partii nr:

**5. MUU**

## KIVEXA TABLETTIDE INFOKAART

### POOL 1

**TÄHTIS - INFOKAART**  
**Kivexa (abakaviir / lamivudiin) tabletid**  
**Seda kaarti tuleb endaga kogu aeg kaasas kanda**

Kuna Kivexa sisaldab abakaviiri, võib mõnedel Kivexa't kasutavatel patsientidel tekkida ülitundlikkusreaktsioon (raskekujuline allergiline reaktsioon), mis **võib olla eluohtlik**, kui ravi Kivexa'ga jätkatakse. **VÕTKE OTSEKOHE ÜHENDUST OMA ARSTIGA, et küsida nõu Kivexa-ravi katkestamise kohta juhul, kui:**

- 1) **teil tekib nahalööve VÕI**
- 2) **teil tekib üks või enam sümptomit vähemalt KAHEST järgnevast grupist**
  - palavik
  - hingeldus, kurguvalu või köha
  - iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus või kõhuvalu
  - tugev väsimus, valud või üldine halb enesetunne

Kui te olete Kivexa-ravi katkestanud selle reaktsiooni tõttu, **EI TOHI TE ENAM KUNAGI KASUTADA** Kivexa't ega ühtegi teist abakaviiri sisaldavat ravimit (nt Ziagen, Triumeq või Trizivir), kuna **tundide jooksul** võib tekkida eluohtlik vererõhu langus või surm.

**(vt pöördel)**

### POOL 2

Kontakteeruge otsekohe oma arstiga, kui te arvate, et teil on tekkinud ülitundlikkusreaktsioon Kivexa suhtes. Märkige siia oma arsti kontaktandmed:

Doktor: ..... Tel: .....

**Kui te ei saa oma arstiga ühendust, pöörduge kohe lähimasse haiglasse.**

Lisaküsimuste tekkimisel Kivexa kohta kontakteeruge [siia tuleb märkida kohaliku esinduse nimi ja telefoninumber]



## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Kivexa 600 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid abakaviir/lamivudiin

**Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### TÄHTIS – Ülitundlikkusreaktsioonid

**Kivexa sisaldab abakaviiri** (mis on ka selliste ravimite, nagu **Trizivir**, **Triumeq** ja **Ziagen** toimeaine). Mõnedel inimesetel, kes võtavad abakaviiri, võivad tekkida **ülitundlikkusreaktsioonid** (raske allergiline reaktsioon), mis võivad abakaviiri sisaldavate ravimite võtmise jätkamisel olla eluohtlikud.

**! Te peate hoolikalt lugema lõigus 4 „Ülitundlikkusreaktsioonid” kogu informatsiooni.**

Kivexa pakendisse kuulub ka **infokaart**, mis tuletab teile ja meditsiinipersonalile meelde abakaviiriga seotud ülitundlikkuse ohtu. **See kaart tuleb pakendist eemaldada ja endaga kogu aeg kaasas kanda.**

### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kivexa ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kivexa võtmist
3. Kuidas Kivexa't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kivexa't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Kivexa ja milleks seda kasutatakse

**Kivexa't kasutatakse HIV (inimese immuunpuudulikkuse viirus) infektsiooni raviks täiskasvanutel, noorukitel ja lastel kehakaaluga vähemalt 25 kg.**

Kivexa sisaldab kahte toimeainet, mida kasutatakse HIV infektsiooni raviks: abakaviir ja lamivudiin. Need kuuluvad retroviiruste vastaste ravimite rühma, mida nimetatakse *nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoriteks (NRTId)*.

Kivexa ei ravi HIV infektsiooni täielikult, vaid see vähendab viiruse hulka organismis ja hoiab seda madalal tasemel. Ravim suurendab ka CD4 rakkude arvu teie veres. CD4 rakud on teatud tüüpi valgeverelibled, millel on tähtis roll aitamaks võidelda infektsiooni vastu.

Kõik inimesed ei reageeri Kivexa-ravile ühtemoodi. Teie arst jälgib teie ravi tõhusust.

## 2. Mida on vaja teada enne Kivexa võtmist

### Ärge võtke Kivexa't:

- kui olete **allergiline** (*ülitundlik*) abakaviiri (või muude abakaviiri sisaldavate ravimite, nt **Trizivir'i**, **Triumeq'i** või **Ziagen'i** suhtes), lamivudiini või selle ravimi mis tahes koostisosa suhtes (loetletud lõigus 6).
- ! **Lugege hoolikalt kogu ülitundlikkusreaktsioonide kohta käivat informatsiooni lõigus 4.**
- ➔ Kui te arvate, et see kehtib teie puhul, **rääkige oma arstiga. Ärge võtke Kivexa't.**

### Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Kivexa

Mõnedel patsientidel, kes võtavad Kivexa't või teisi kombineeritud HIV ravimeid, on suurem risk raskete kõrvaltoimete tekkeks. Te peate olema eriti valvel:

- kui teil on **mõõdukas või raske maksahaigus**
  - kui teil on raske **maksahaigus**, s.h B- või C-hepatiit (kui te põete hepatiit B infektsiooni, ärge lõpetage Kivexa võtmist ilma arsti soovituseta, kuna hepatiit võib ägeneda)
  - kui te olete tugevalt **ülekaaluline** (eriti kui te olete naisterahvas)
  - kui te põete **neeruhaigust**
- ➔ **Kui mõni nendest kehtib teie puhul, rääkige enne Kivexa kasutamist oma arstiga.** Te võite ravimi võtmise ajal vajada lisakontrolle, s.h vereanalüüse. **Lisainformatsiooniks vt lõiku 4.**

### Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioonid

**Ülitundlikkusreaktsioon** (raske allergiline reaktsioon) võib tekkida isegi ilma HLA-B\*5701 geenita patsientidel.

**Lugege hoolikalt kogu ülitundlikkusreaktsioonide kohta käivat informatsiooni selle infolehe lõigus 4.**

### Südametaki oht

Ei saa välistada võimalikku seost abakaviiri ja südamelihaseinfarkti suurenenud riski vahel.

- ➔ Kui teil esineb probleeme südamega, kui te suitsetate või põete haigusi, mis suurendavad südamehaiguse riski (nagu kõrge vererõhk ja suhkurtõbi), **rääkige sellest oma arstile.** Ärge lõpetage ravimi võtmist, kui seda ei ole soovitanud teie arst.

### Jälgige olulisi sümptomeid

Mõnedel patsientidel, kes võtavad HIV infektsiooni ravimeid, tekivad teised seisundid, mis võivad olla tõsised. Te peate Kivexa võtmise ajal olema teadlik olulistest nähtudest ja sümptomitest, mida jälgida.

- ➔ **Lugege selle infolehe lõigust 4 informatsiooni „Teised võimalikud kõrvaltoimed HIV kombineeritud ravis“.**

### Kaitske teisi inimesi

HIV levib sugulisel teel kellegi kaudu, kellel on infektsioon või kandub üle nakatunud verega (nt süstlanõelu jagades). Selle ravimi võtmise ajal võite siiski HIV-nakkust edasi anda, kuigi efektiivne retroviirusvastane ravi vähendab seda riski. Arutage oma arstiga, milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist.

### Muud ravimid ja Kivexa

**Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate** või olete hiljuti kasutanud **mis tahes muid ravimeid**, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Pidage meeles rääkida oma arstile või apteekrile, kui te hakkate Kivexa-ravi ajal võtma mingit uut ravimit.

### Neid ravimeid ei tohi kasutada koos Kivexa'ga:

- emtritsitabiin, mida kasutatakse **HIV-nakkuse** raviks
- teised lamivudiini sisaldavad ravimid, mida kasutatakse **HIV-nakkuse** või **B-hepatiidi** raviks
- antibiootikum **trimetoprimi/sulfametoksasooli** suuri annuseid

- kladribiin, mida kasutatakse karvrakulise leukeemia raviks.
- ➔ Kui teid hakatakse ravima mõnega nendest ravimitest, **rääkige seda oma arstile.**

### Mõned ravimid toimivad koos Kivexa'ga

Need on nt:

- **epilepsiaravim fenütoiin.**
- ➔ Kui te võtate fenütoiini, **öelge seda oma arstile.** Teie arst võib pidada vajalikuks teid Kivexa võtmise ajal jälgida.
- **metadoon**, mida kasutatakse **heroini asendusravis**. Abakaviir suurendab metadooni organismist eemaldamise kiirust. Kui te võtate metadooni, kontrollitakse teid võõrutusnähtude suhtes. Arst võib teie metadooni annust muuta.
- ➔ **Öelge oma arstile**, kui te võtate metadooni.
- **sorbitooli ja teisi suhkuralkohole** (nt ksülitool, mannitool, laktitool või maltitool) sisaldavad ravimid (tavaliselt vedelikud), mida kasutatakse regulaarselt.
- Öelge oma arstile või apteekrile**, kui te võtate mõnda sorbitooli sisaldavat ravimit.

### Rasedus

**Kivexa't ei soovitata raseduse ajal kasutada.** Kivexa ja teised sarnased ravimid võivad sündimata lastel tekitada kõrvaltoimeid. **Kui te olete raseduse ajal kasutanud Kivexa't**, võib arst teie lapse arengu jälgimiseks nõuda regulaarselt vereanalüüside ja teiste diagnostiliste analüüside tegemist. Lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal nukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitoreid, kaalus kaitse HIV-i eest üles kõrvaltoimete riski.

### Imetamine

**HIV-positiivsed naised ei tohi last rinnaga toita**, sest HIV infektsioon võib rinnapiimaga kanduda üle lapsele. Kivexa's sisalduvad koostisained võivad väikeses koguses erituda ka rinnapiima.

Kui te toidate last rinnaga või mõtlete rinnaga toitmise peale,

- ➔ **Rääkige sellest koheselt oma arstile.**

### Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kivexa võib põhjustada kõrvaltoimeid, mis võivad mõjutada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

**Rääkige oma arstiga** autojuhtimise või masinatega töötamise võimest Kivexa võtmise ajal.

### Tähtis informatsioon mõnede teiste Kivexa koostisainete kohta

Kivexa sisaldab värvainet päikeseloojangu kollane (E110), mis võib mõnedel inimestel põhjustada allergilisi reaktsioone.

## 3. Kuidas Kivexa't võtta

**Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud.** Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

**Kivexa soovitav annus täiskasvanutele, noorukitele ja lastele kehakaaluga 25 kg või enam on üks tablett üks kord ööpäevas.**

Neelake tablett alla tervelt koos veega. Kivexa't võib võtta koos toiduga või ilma.

### Olge regulaarselt oma arstiga ühenduses

Kivexa aitab teie seisundit kontrolli all hoida. Te peate seda võtma iga päev, et teie seisund ei halveneks. Teil võivad siiski tekkida teised infektsioonid ja haigused, mis on seotud HIV infektsiooniga.

➔ **Pidage ühendust oma arstiga ja ärge lõpetage Kivexa võtmist ilma tema soovituseta.**

#### **Kui te võtate Kivexa't rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate kogemata liiga palju Kivexa't, peate edasiste nõuannete saamiseks kontakteeruma oma arsti või apteekriga või pöörduma lähimasse haiglasse.

#### **Kui te unustate Kivexa't võtta**

Kui te unustate annuse võtmata, tehke seda niipea kui meelde tuleb. Seejärel jätkake nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Tähtis on Kivexa't võtta regulaarselt, kuna ebaregulaarse kasutamise korral võib suureneda ülitundlikkusreaktsiooni tekke risk.

#### **Kui te lõpetate Kivexa võtmise**

Kui te olete Kivexa-ravi mingil põhjusel lõpetanud - eriti kõrvaltoimete kahtluse või muu haiguse tõttu:

➔ **On tähtis arstiga nõu pidada enne ravi taasalustamist.** Teie arst kontrollib, kas teie sümptomid olid seotud ülitundlikkusreaktsiooniga. Kui arst otsustab, et need võivad olla seotud, **palub ta teil enam mitte kunagi Kivexa't või teisi abakaviiri sisaldavaid ravimeid (nt Trizivir, Triumeq või Ziagen) võtta.** On tähtis, et te järgiksite tema nõuannet.

Kui teie arst soovib teil Kivexa võtmist uuesti alustada, võib ta paluda teil esimesed annused võtta kohas, kus arstiabi on vajadusel kergesti kättesaadav.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

HIV-infektsiooni ravimisel ei ole alati võimalik öelda, kas kõrvaltoime on tingitud Kivexa'st, teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest või HIV-infektsioonist endast. **Seetõttu on väga tähtis, et te informeeriksite arsti kõigest oma tervisliku seisundi muutustest.**

**Ülitundlikkusreaktsioon** (raske allergiline reaktsioon) võib tekkida isegi ilma HLA-B\*5701 geenita patsientidel. Seda kirjeldatakse käesoleva infolehe lõigus pealkirjaga „Ülitundlikkusreaktsioonid“.

**Tähtis on see tõsist reaktsiooni puudutav informatsioon läbi lugeda ja sellest aru saada.**

**Nagu allpool Kivexa kohta loetletud kõrvaltoimed, võivad HIV kombineeritud ravis tekkida ka teised seisundid.**

➔ On oluline, et te loeksite sellest lõigust hiljem informatsiooni pealkirja „Teised võimalikud kõrvaltoimed HIV kombineeritud ravis“ alt.

#### **Ülitundlikkusreaktsioonid**

**Kivexa** sisaldab **abakaviiri** (mis on ka selliste ravimite nagu **Trizivir, Triumeq** ja **Ziagen** toimeaine). Abakaviir võib põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone, mida nimetatakse ülitundlikkusreaktsioonideks. Neid ülitundlikkusreaktsioone on sagedamini täheldatud abakaviiri sisaldavaid ravimeid võtvatel inimestel.

#### **Kellel see reaktsioon esineb?**

Igaühel, kes võtab Kivexa't, võib tekkida ülitundlikkusreaktsioon abakaviirile, mis võib Kivexa võtmise jätkamisel osutada eluohtlikuks.

Teil võib selline reaktsioon tekkida suurema tõenäosusega, kui teil esineb geen, mida nimetatakse **HLA-B\*5701** (aga teil võib reaktsioon tekkida ka siis, kui teil see geen puudub). Enne teile Kivexa väljakirjutamist, tuleb teilt võtta analüüse selle geeni tuvastamiseks. **Kui te teate, et teil esineb see geenitüüp, öelge seda enne Kivexa võtmist oma arstile.**

Ülitundlikkusreaktsioon tekkis umbes 3...4-l igast 100-st kliinilises uuringus abakaviiriga ravitud patsiendist, kellel puudus HLA-B\*5701 geen.

#### **Millised on sümptomid?**

Kõige sagedasemad sümptomid on:

- **palavik** (kõrge kehatemperatuur) **ja nahalööve.**

Teised sagedased sümptomid on:

- iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, tugev väsimus.

Muud sümptomid on:

liiges- või lihasvalu, kaela turse, hingeldus, kurguvalu, köha, aeg-ajalt esinevad peavalud, silmapõletik (konjunktiviit), suuhaavandid, madal vererõhk, käte või jalgade surisemine või tuimus.

#### **Mida nende reaktsioonide korral teha?**

Ülitundlikkusreaktsioonid võivad tekkida igal ajal Kivexa-ravi käigus, kuid tõenäolisemalt esimese 6 ravinädala vältel.

#### **Pöörduge viivitamatult oma arsti poole**

1. **kui teil tekib nahalööve VÕI**
2. **kui teil tekib järgmisest grupist vähemalt 2 sümptomit:**
  - palavik
  - hingeldamine, kurgu karedus või köha
  - iiveldus või oksendamine, kõhulahtisus või kõhuvalu
  - tugev väsimus või valutunne või üldine halb enesetunne

**!Teie arst võib soovitada teil Kivexa võtmise lõpetada.**

#### **Kui te olete Kivexa võtmise lõpetanud**

**!** Kui te olete ravi Kivexa'ga katkestanud ülitundlikkusreaktsiooni tõttu, **ei tohi te ENAM KUNAGI KASUTADA Kivexa't ega ühtegi teist abakaviiri sisaldavat ravimit (Trizivir, Triumeq või Ziagen).** Kui te seda teete, võib tundide jooksul tekkida eluohtlik vererõhu langus, mille tagajärjeks võib olla surm.

Kui te olete Kivexa-ravi mingil põhjusel lõpetanud - eriti kõrvaltoimete kahtluse või muu haiguse tõttu:

➔ **Enne ravi taasalustamist on tähtis nõu pidada arstiga.** Teie arst kontrollib, kas teie sümptomid olid seotud ülitundlikkusreaktsiooniga. Kui arst otsustab, et need võivad olla seotud, **palub ta teil enam mitte kunagi Kivexa't või teisi abakaviiri sisaldavaid ravimeid (nt Trizivir, Triumeq või Ziagen) võtta.** On tähtis, et te järgiksite tema nõuannet.

Mõnikord on pärast abakaviiri sisaldava ravi taasalustamist ülitundlikkusreaktsioonid tekkinud inimestel, kellel esines enne ravi katkestamist ainult üks infokaardil loetletud sümptomistest.

Väga harva on abakaviiri sisaldava ravi taasalustamisel ülitundlikkusreaktsioon tekkinud patsientidel, kellel ei esinenud abakaviiri sisaldava ravi eelneval kasutamisel ühtegi ülitundlikkuse sümptomit.

Kui teie arst soovib teil Kivexa võtmist uuesti alustada, võib ta paluda teil esimesed annused võtta kohas, kus arstiabi on vajadusel kergesti kättesaadav.

**Kui te olete abakaviiri suhtes ülitundlik, tagastage kõik kasutamata jäänud Kivexa tabletid hävitamiseks.** Küsige nõu oma arstilt või apteekrilt.

Kivexa pakendisse kuulub **infokaart**, mis tuleb teile ja meditsiinipersonalile meelde ülitundlikkusreaktsioonide ohtu. **See kaart tuleb pakendist eemaldada ja endaga kogu aeg kaasas kanda.**

#### **Sageli esinevad kõrvaltoimed:**

Võivad esineda kuni **1 patsiendil 10'st**:

- ülitundlikkusreaktsioon
- peavalu
- halb enesetunne (*oksendamine*)
- halb enesetunne (*iiveldus*)
- kõhulahtisus
- kõhuvalu
- söögiisu kadumine
- väsimus, energiapuudus
- palavik
- üldine halb enesetunne
- unetus
- valu ja ebamugavustunne lihastes
- liigesevalu
- köha
- ninaärritus või vesine nina
- nahalööve
- juuste väljalangemine.

#### **Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed**

Võivad esineda **kuni 1 patsiendil 100'st** ja on tuvastatavad vereanalüüsiga:

- punaste või valgete vereliblede madal arv (*aneemia või neutropeenia*)
- maksaensüümide taseme suurenemine veres
- vere hüübimise eest vastutavate rakkude arvu vähenemine (*trombotsütopeenia*).

#### **Harva esinevad kõrvaltoimed**

Võivad tekkida **kuni 1 patsiendil 1000'st**:

- maksahäired, nagu kollatõbi, maksa suurenemine või rasv-maks, maksapõletik (hepatiit)
- kõhunäärmpõletik (*pankreatiit*)
- *lihaskoe lagunemine*.

*Harva esinevad kõrvaltoimed, mis on tuvastatavad vereanalüüsiga:*

- ensüüm *amülaasi* aktiivsuse suurenemine veres.

#### **Väga harva esinevad kõrvaltoimed**

Võivad tekkida **kuni 1 patsiendil 10000'st**:

- tuimus, kihelustunne nahal
- nõrkustunne jäsemetes
- nahalööve, mis võib kujuneda villideks ja meenutada välimuselt väikesi märklaudu (keskel tumedad laigud, mida ümbritseb kahvatu ala ja tume ring serva ümber) (multiformne erüteem)
- laialdaselt leviv lööve, millega kaasnevad villid ja kestendav nahk, eriti suu, nina, silmade ja suguelundite ümbruses (Stevensi-Johnson'i sündroom) ja raskekujulisem vorm, mis põhjustab naha kestendamist rohkem kui 30 % kehapinnast (toksiline epidermise nekrolüüs).
- laktatsidoos (piimhappe liiasus veres)

**! Kui te märkate endal mõnda neist sümptomitest, pöörduge viivitamatult arsti poole.**

Väga harva esinevad kõrvaltoimed, mis on tuvastatavad vereanalüüsiga:

- luuüdi häire uute punaste vereliblede tootmisel (*täielik punavereliblede aplaasia*).

#### **Kui teil tekivad kõrvaltoimed:**

➔ Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun **rääkige sellest oma arstile või apteekrile**.

#### **Teised võimalikud kõrvaltoimed HIV kombineeritud ravis**

Kombineeritud ravi, nagu Kivexa, võib põhjustada teisi seisundeid, mis võivad tekkida HIV ravi ajal.

#### **Infektsiooni- ja põletikunähud**

##### **Eelnevad infektsioonid võivad ägeneda**

Kaugelearenenud HIV-nakkusega (AIDS) inimestel on nõrk immuunsüsteem ja neil võivad suurema tõenäosusega tekkida tõsised infektsioonid (*oportunistlikud infektsioonid*). Need infektsioonid võivad olla olnud varjatud ja nõrk immuunsüsteem ei ole neid avastanud enne ravi alustamist. Kui aga alustatakse ravi, muutub immuunsüsteem tugevamaks ning võib vältida infektsioonidega, mis võib omakorda põhjustada infektsiooni- või põletikunähtusid. Sümptomiteks on tavaliselt **palavik** ja mõned järgnevalt loetletud nähud:

- peavalu
- kõhuvalu
- hingamisraskus

Harvadel juhtudel võib immuunsüsteem tugevamaks muutudes rünnata ka organismi terveid kudesid (*autoimmuunsed häired*). Autoimmuunsete häirete sümptomid võivad tekkida mitu kuud pärast HIV-nakkuse ravi alustamist. Sümptomid võivad olla järgmised:

- südamepekslemine (kiire või ebakorrapärane südamepekslemine) või värisemine
- hüperaktiivsus (ülemäärane rahutus ja liikumine)
- nõrkus, mis algab kätest ja jalgadest ning levib edasi kehatüve poole.

**Kui teil tekivad infektsiooni- ja põletikunähud** või kui te märkate mõnda ülalloetletud sümptomitest:

➔ **Pöörduge kohe oma arsti poole.** Ärge võtke ilma arsti soovituseta mingeid teisi infektsioonivastaseid ravimeid.

#### **Teil võib tekkida probleeme luudega**

Mõnedel kombineeritud HIV ravi saavatel patsientidel areneb luuhaigus nimega *osteonekroos*. See on luukoe surm, mille põhjuseks on luu kahjustunud verevarustus. See haigus võib tõenäolisemalt tekkida patsientidel:

- kui nad on saanud ravi pikka aega
- kui nad võtavad samaaegselt põletikuvastaseid ravimeid, mida nimetatakse kortikosteroidideks
- kui nad tarbivad alkoholi
- kui nende immuunsüsteem on väga nõrk
- kui nad on ülekaalulised.

#### **Osteonekroosi sümptomid on:**

- liigeste jäikus
- valud (eriti puusas, põlves või õlas)
- liikumisraskused.

Kui teil tekib mõni neist sümptomitest:

➔ **Rääkige oma arstiga.**

#### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.



## 5. Kuidas Kivexa't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Kivexa sisaldab

Kivexa igas õhukese polümeerikattega tablettis on toimeaineteks 600 mg of abakaviiri (sulfaadina) ja 300 mg lamivudiini.

Abiained tableti sisus on mikrokristalne tselluloos, naatriumglükollaattärklis ja magneesiumstearaat. Tableti kate sisaldab Opadry Orange YS-1-13065-A, mis sisaldab hüpromelloosi, titaandioksiidi, makrogool 400, polüsorbaat 80 ja päikeseloojangukollast FCF (E110).

### Kuidas Kivexa välja näeb ja pakendi sisu

Kivexa õhukese polümeerikattega tablettide ühele küljele on pressitud „GS FC2”. Tabletid on oranži värvi ja kapslikujulised ning on saadaval blisterpakendites, mis sisaldavad 30 tabletti, ja blisterpakenditena multipakendis, mis sisaldab 90 (3 x 30) tabletti.

### Müügiloa hoidja

ViiV Healthcare BV, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, Holland

### Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

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

**Česká republika**  
GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
[cz.info@gsk.com](mailto:cz.info@gsk.com)

**Danmark**  
GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
[dk-info@gsk.com](mailto:dk-info@gsk.com)

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

**Eesti**  
GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
[estonia@gsk.com](mailto:estonia@gsk.com)

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

**España**  
Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 902 051 260  
[es-ci@viivhealthcare.com](mailto:es-ci@viivhealthcare.com)

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

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

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

**Lietuva**  
GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
[info.lt@gsk.com](mailto:info.lt@gsk.com)

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

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

**Malta**  
GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

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

**Norge**  
GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**  
GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
[at.info@gsk.com](mailto: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](mailto:viiv.fi.pt@viivhealthcare.com)

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

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

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l

Tel: + 39 (0)45 9212611

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 39 70 00

[gskcyprus@gsk.com](mailto:gskcyprus@gsk.com)

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

[lv-epasts@gsk.com](mailto:lv-epasts@gsk.com)

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.

Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11

[recepia.sk@gsk.com](mailto:recepia.sk@gsk.com)

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy

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

[Finland.tuoteinfo@gsk.com](mailto:Finland.tuoteinfo@gsk.com)

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

[info.produkt@gsk.com](mailto:info.produkt@gsk.com)

**United Kingdom**

ViiV Healthcare UK Limited

Tel: + 44 (0)800 221441

[customercontactuk@gsk.com](mailto:customercontactuk@gsk.com)

**Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.emea.europa.eu>