

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kivexa 600 mg/300 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: paraoranssi (E110), jota on 1,7 mg yhdessä tabletissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Oranssi, kalvopäällysteinen mukailtu kapselinmallinen tabletti, jossa toisella puolella kaiverrus GS FC2.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kivexa on tarkoitettu ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) aiheuttaman infektion antiretroviraaliseen yhdistelmähoitoon aikuisille, nuorille ja vähintään 25 kg painaville lapsille (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Ennen kuin hoito abakaviirilla aloitetaan, on tehtävä HLA-B*5701-alleelitestaus kaikille HIV-potilaille riippumatta etnisestä taustasta (ks. kohta 4.4). Abakaviiria ei pidä käyttää potilaille, joiden tiedetään kantavan HLA-B*5701-alleelia.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Aikuiset, nuoret ja vähintään 25 kg painavat lapset:

Suosittelua Kivexa-annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa.

Alle 25 kg painavat lapset:

Kivexaa ei pidä antaa alle 25 kg painaville lapsille, koska kiinteän yhdistelmätabletin koostumuksen vuoksi annoksen pienentäminen ei ole mahdollista.

Kivexa on kiinteä yhdistelmätabletti eikä sitä pidä määrätä potilaille, joille annosta voi olla tarpeen muuttaa. Erillisiä abakaviiri- tai lamivudiini-valmisteita on saatavana silloin, kun jommankumman vaikuttavan aineen lopettaminen tai annoksen pienentäminen on aiheellista. Näissä tapauksissa pyydetään tutustumaan näiden valmisteiden valmisteyhteenvedoihin.

Erityisryhmät

Iäkkäät:

Yli 65-vuotiaista potilaista ei tällä hetkellä ole saatavilla farmakokineettisiä tietoja. Tässä ikäryhmässä suositellaan erityistä varovaisuutta johtuen ikääntymiseen liittyvistä muutoksista kuten alentuneesta munuaisten toiminnasta ja hematologisten parametrien muutoksista.

Munuaisten vajaatoiminta:

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

Maksan vajaatoiminta:

Abakaviiri metaboloituu pääasiassa maksassa. Potilaista, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole kliinistä tietoa ja sen vuoksi Kivexan käyttöä ei suositella, ellei sitä katsota välttämättömäksi. Potilaita, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh pistemäärä 5–6), on seurattava tarkoin mukaan lukien abakaviiripitoisuuksien seuranta plasmasta, jos mahdollista (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat:

Kivexan turvallisuutta ja tehoa alle 25 kg painavien lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Nykyisen saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta.

Kivexa voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjään vatsaan.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Alla esitetään abakaviiriin ja lamivudiiniin liittyvät varoitukset ja varotoimet. Kivexaan ei liity muita erityisiä varoituksia tai varotoimia.

Tehokkaan antiretroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Yliherkkyysreaktiot (ks. myös kohta 4.8.)

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

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

Siksi seuraavia ohjeita tulee aina noudattaa:

- HLA-B*5701 status on aina dokumentoitava ennen hoidon aloittamista.
- Kivexa-hoitoa ei saa koskaan aloittaa potilaille, joilla on todettu HLA-B*5701-alleeli eikä potilaille, joilla ei ole HLA-B*5701-alleelia ja joilla on ollut epäilty yliherkkyysreaktio aiemman abakaviiria sisältäneen hoidon aikana (esim. Ziagen, Trizivir, Triumeq).
- **Kivexa-hoito on lopetettava välittömästi**, vaikka potilaalla ei olisi HLA-B*5701 alleelia,

jos epäillään yliherkkyysoireita. Viivästys Kivexa-hoidon lopettamisessa yliherkkyyden puhjettua saattaa johtaa hengenvaaralliseen reaktioon.

- Jos Kivexa-hoito on lopetettu epäillyn yliherkkyysoireiden vuoksi, **hoitoa** Kivexa-valmisteella **tai millään muulla lääkevalmisteella, joka sisältää abakaviiria** (esim. Ziagen, Trizivir, Triumeq) **ei saa koskaan aloittaa uudelleen.**
- Jos hoito abakaviiria sisältävillä valmisteilla aloitetaan uudelleen epäillyn abakaviirin aiheuttaman yliherkkyysoireiden jälkeen, oireet voivat palata nopeasti, muutamassa tunnissa. Yliherkkyysoireet ovat yleensä vaikeampi kuin ensimmäisellä kerralla ja siihen voi liittyä hengenvaarallinen verenpaineen lasku ja kuolema.
- Epäillyn yliherkkyysoireiden saaneita potilaita kehoitetaan hävittämään käyttämättömät Kivexa-tabletit, jotta vältetään abakaviirin käytön uudelleenaloittaminen.
- **Abakaviiriyliherkkyysoireiden kliininen kuvaus**

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

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

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

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

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Pankreatiitti

Pankreatiittia on raportoitu, mutta syy-yhteys lamivudiini- ja abakaviirihoitoon on epävarma.

Virologisen epäonnistumisen riski

- Kolmen NRTI:n yhdistelmä: On raportoitu, että hoito on usein epäonnistunut virologisesti ja resistenssiä on kehittynyt aikaisessa vaiheessa, kun abakaviiria ja lamivudiinia on annosteltu yhdessä tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kanssa kerran vuorokaudessa.
- Virologisen epäonnistumisen riski Kivexa-hoidossa voi olla suurempi kuin muilla hoitovaihtoehtojilla (ks. kohta 5.1).

Maksasairaudet

Kivexan turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on merkittäviä taustalla olevia maksasairauksia. Kivexa-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea ja vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Potilailla, joilla on hoitoa aloitettaessa maksan toimintahäiriö, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, on enemmän häiriöitä maksan toiminnassa antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aikana ja heitä tulisi seurata normaalin hoitokäytännön mukaisesti. Jos tällaisilla potilailla on merkkejä maksataudin pahenemisesta, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava.

Potilaat, joilla on samanaikainen krooninen hepatiitti B- tai C -virusinfektio

Potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C -infektio ja jotka saavat antiretroviraalisia yhdistelmähoitoja, on lisääntynyt riski saada vaikeita ja hengenvaarallisia maksahaittavaikutuksia. Jos potilas saa samanaikaisesti antiviraalista hoitoa hepatiitti B- tai C -infektion hoitoon, ks. myös näiden tuotteiden valmisteyhteenvetoja.

Jos lamivudiinia käytetään samanaikaisesti sekä HIV:n että hepatiitti B -infektion (HBV) hoitoon, lisätietoa lamivudiinin käytöstä hepatiitti B -infektion hoitoon on saatavilla sellaisten lamivudiinia sisältävien valmisteiden valmisteyhteenvetoista, joiden käyttöaihe on HBV.

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

Mitokondrioiden toimintahäiriöt *in utero* –altistuksen jälkeen

Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimmin käytettäessä stavudiinia, didanosinia ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä; nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoito-ohjelmia. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat olleet usein ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös) on raportoitu harvoin. Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko tällaiset neurologiset häiriöt pysyviä vai ohimeneviä. Nämä havainnot on huomioitava kaikkien sellaisten nukleos(t)idianalogeille *in utero* altistuneiden lasten kohdalla, joilla ilmenee vaikeita kliinisiä (erityisesti neurologisia) löydöksiä, joiden syy on tuntematon. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville naisille äidistä lapsen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latenti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii*n aiheuttama keuhkokuume (kutsutaan usein PCP:ksi). Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu immuunireaktivaatioon liittyvinä; raportoiduissa puhkeamisajoissa on kuitenkin suurempaa vaihtelua, ja nämä tapahtumat voivat ilmetä monta kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen.

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Opportunisti-infektiot

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

Sydäninfarkti

Seurantatutkimukset ovat osoittaneet yhteyden sydäninfarktin ja abakaviirin käytön välillä. Tutkitut olivat pääosin potilaita, jotka olivat saaneet antiretroviraalista hoitoa aikaisemmin. Kliinisistä tutkimuksista saaduissa tiedoissa oli joitakin sydäninfarktitapauksia eikä tietojen perusteella voida sulkea pois sydäninfarktirisikin pientä kasvua. Kaiken kaikkiaan seurantaryhmistä ja satunnaistetuista tutkimuksista saatu tieto on jonkin verran ristiriitaista, joten syy-yhteyttä abakaviirihoitoon ja sydäninfarktirisikin välillä ei voida vahvistaa eikä osoittaa vääräksi. Mahdolliselle riskin lisääntymiselle ei toistaiseksi tunneta biologista mekanismia. Kun Kivexaa määrätään potilaalle, on tehtävä kaikki mahdollinen kaikkien vaikutettavissa olevien vaaratekijöiden (esim. tupakointi, korkea verenpaine ja hyperlipidemia) minimoimiseksi.

Yhteisvaikutukset:

Kivexaa ei tule ottaa muiden lamivudiinia sisältävien tai emtrisitabiinia sisältävien valmisteiden kanssa.

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

Apuaineet

Kivexa sisältää paraoranssiatsoväriainetta, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kivexa sisältää abakaviiria ja lamivudiinia ja sen vuoksi kumpaankin erikseen liittyvät yhteisvaikutukset ovat mahdollisia myös Kivexalla. Kliiniset lääketutkimukset ovat osoittaneet, että abakaviirin ja lamivudiinin välillä ei ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Abakaviiri metaboloituu UDP-glukuronyylitransferaasien (UGT) ja alkoholidehydrogenaasin välityksellä; samanaikainen käyttö UGT-entsyymejä indusoivien tai estävien lääkeaineiden kanssa tai sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka eliminoituvat alkoholidehydrogenaasin välityksellä, voi muuttaa abakaviirialtistusta. Lamivudiini erittyy munuaisten kautta. Lamivudiinin aktiivista erittymistä munuaisten kautta virtsaan välittää orgaaniset kationitransportterit (OCT:t). Lamivudiinin samanaikainen käyttö OCT:tä estävien lääkeaineiden kanssa voi lisätä lamivudiinialtistusta.

Sytokromi P450 entsyymit (kuten CYP 3A4, CYP 2C9 tai CYP 2D6) eivät metaboloiv abakaviiria tai lamivudiinia merkittävästi eivätkä abakaviiri ja lamivudiini estä tai indusoi tätä entsyymijärjestelmää. Sen vuoksi interaktioiden mahdollisuus antiretroviraalisten proteaasi-inhibiittorien, ei-nukleosidien ja muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, joita tärkeimmät P450 entsyymit metaboloivat, on vähäinen.

Kivexaa ei saa ottaa muiden lamivudiinia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.4).

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

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

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutus keskimääräinen geometrinen muutos (%) (mahdollinen mekanismi)	Yhteiskäyttöä koskeva suositus
rifampisiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	ei riittävästi tietoa annossuositusten antamiseen
EPILEPSIALÄÄKKEET		
fenobarbitaali/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Abakaviiripitoisuudet plasmassa voivat laskea jonkin verran UGT-induktion vuoksi.	ei riittävästi tietoa annossuositusten antamiseen
fenobarbitaali/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
fenytoiini/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Abakaviiripitoisuudet plasmassa voivat laskea jonkin verran UGT-induktion vuoksi.	ei riittävästi tietoa annossuositusten antamiseen fenytoiinipitoisuuksia seurattava
fenytoiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
ANTIHIISTAMIINIT (HISTAMIINI H2 RESEPTORIN ANTAGONISTIT)		
ranitidiini/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annosten muuttaminen ei tarpeen.
ranitidiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kliinisesti merkitsevät yhteisvaikutukset epätodennäköisiä. Ranitidiini eliminoituu vain osin munuaisten orgaanisen kationinkuljetusjärjestelmän kautta.	
simetidiini/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annosten muuttaminen ei tarpeen.
simetidiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kliinisesti merkitsevät yhteisvaikutukset epätodennäköisiä. Simetidiini eliminoituu vain osin munuaisten orgaanisen kationinkuljetusjärjestelmän kautta.	

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutus keskimääräinen geometrinen muutos (%) (mahdollinen mekanismi)	Yhteiskäyttöä koskeva suositus
SYTOTOKSISET AINEET		
kladriibiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. In vitro lamivudiini estää kladriibiinin solunsisäistä fosforylaatiota, mikä johtaa mahdolliseen kladriibiinin tehon alenemiseen käytettäessä yhdistelmää kliinisesti. Jotkut kliiniset löydökset myös viittaavat mahdolliseen yhteisvaikutukseen lamivudiinin ja kladriibiinin välillä.	Lamivudiinin samanaikaista käyttöä kladriibiinin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).
OPIOIDIT		
metadoni/abakaviiri (40–90 mg x 1 / vrk 14 vrk ajan /600 mg kerta-annos, sitten 600 mg x 2 / vrk 14 vrk ajan)	abakaviiri: AUC ↔ C _{max} ↓35 % metadoni: CL/F ↑ 22 %	Kivexan annosta ei ole tarpeen muuttaa. Suurimmalla osalla potilaista metadoniannosta ei todennäköisesti tarvitse muuttaa; joskus metadoniannos voidaan joutua titraamaan uudestaan.
metadoni/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
RETINOIDIT		
retinoidiyhdisteet (esim. isotretinoiini)/abakaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Yhteisvaikutukset mahdollisia koska yhteinen eliminaatioreitti (alkoholidehydrogenaasi)	ei riittävästi tietoa annossuosistusten antamiseen
retinoidiyhdisteet (esim. isotretinoiini)/lamivudiini Ei yhteisvaikutustutkimuksia	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
SEKALAISET		
etanoli/abakaviiri (0,7 g/kg kerta-annos/600 mg kerta-annos)	abakaviiri: AUC ↑ 41 % etanoli: AUC ↔ (alkoholidehydrogenaasin esto)	Annosten muuttaminen ei tarpeen.
etanoli/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
sorbitoliliuos (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ lamivudiini	lamivudiinioraaliliuoksen 300 mg kerta-annos lamivudiini: AUC ↓ 14 %, 32 %, 36 % C _{max} ↓ 28 %, 52 %, 55 %	Jos mahdollista, Kivexan ja sorbitolia tai muita osmoottisia polyalkoholeja tai monosakkaridialkoholeja (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli, maltitoli) sisältävien lääkevalmisteiden pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti on vältettävä. Jos pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti ei voida välttää, on harkittava tiheämpää HIV-1-virusmäärän seurantaa.

Lyhenteet: ↑ = lisääntyminen; ↓ = vähentyminen; ↔ = ei merkitsevää muutosta; AUC = plasman lääkepitoisuus-aikakuvaajan alle jäävä pinta-ala; C_{max} = suurin havaittu pitoisuus; CL/F = suun kautta otetun lääkkeen puhdistuma.

Pediatrinen populaatio

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Yleisohje on, että kun päätetään antiretroviraalisten lääkkeiden käytöstä HIV-infektion hoitoon raskaana olevilla naisilla ja sen kautta äidistä lapsen tapahtuvan HIV:n tarttumisen riskin pienentämiseen, on otettava huomioon sekä eläinkokeista saadut tiedot että raskaana olevista naisista oleva kliininen kokemus.

Abakaviirilla tehdyissä eläinkokeissa toksisia vaikutuksia on nähty rotan alkioilla ja sikiöillä, mutta ei kaneilla. Lamivudiinilla tehdyissä eläinkokeissa havaittiin varhaisia alkiokuolemia kaneilla, mutta ei rotilla (ks. kohta 5.3). Kivexan vaikuttavat aineet voivat estää solun DNA:n replikaatiota ja abakaviirin on osoitettu olevan karsinogeeninen eläinmalleissa (ks. kohta 5.3). Näiden tietojen kliinistä merkitystä ei tiedetä. On osoitettu, että abakaviiri ja lamivudiini läpäisevät ihmisen istukan.

Abakaviirilla hoidettujen raskaana olevien naisten aineistossa yli 800:n ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneessa altistustapauksessa ja yli 1 000:n toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella tapahtuneessa altistustapauksessa ei löytynyt merkkejä abakaviirin aiheuttamista epämuodostumista tai vaikutuksista sikiöön/vastasyntyneeseen. Lamivudiinilla hoidettujen raskaana olevien naisten aineistossa yli 1 000:ssa ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneessa altistustapauksessa ja yli 1 000:ssa toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella tapahtuneessa altistustapauksessa ei löytynyt merkkejä lamivudiinin aiheuttamista epämuodostumista tai vaikutuksista sikiöön/ vastasyntyneeseen. Kivexan käytöstä raskauden aikana ei ole tietoja, mutta tämän aineiston perusteella epämuodostumien riski on ihmisillä epätodennäköinen.

Niiden potilaiden kohdalla, joilla on myös hepatiitti ja jotka saavat lamivudiinia sisältävää lääkettä, kuten Kivexaa, ja jotka tulevat raskaiksi, on huomioitava, että hepatiitti voi uusia, jos lamivudiinihoito lopetetaan.

Mitokondrioiden toimintahäiriö

Nukleosidi- ja nukleotidianalogien on osoitettu *in vitro* ja *in vivo* aiheuttavan eriaisteisia mitokondriovaurioita. HIV-negatiivisilla vastasyntyneillä, jotka ovat altistuneet nukleotidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä (ks. kohta 4.4).

Imetys

Abakaviiri ja sen metaboliitit erittyvät imettävien rottien maitoon. Abakaviiri erittyy myös ihmisen rintamaitoon.

Perustuen yli 200:aan HIV:hen hoitoa saaneeseen äiti-lapsi-pariin lamivudiinin pitoisuudet HIV-hoitoa saaneiden äitien imetettyjen lasten seerumissa ovat hyvin matalat (<4 % pitoisuus äidin seerumiin verrattuna) ja laskevat asteittain mittaamattomiin, kun imetetty pikkulapset saavuttavat 24 viikon iän. Abakaviirin ja lamivudiinin turvallisuudesta annosteltaessa alle 3 kuukauden ikäisille vauvoille ei ole saatavilla tietoja.

Suositellaan, että välttääkseen HIV:n tarttumisen lapsen HIV-infektoituneet äidit eivät imetä lapsiaan missään olosuhteissa.

Hedelmällisyys

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että abakaviiri ja lamivudiini eivät vaikuta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. On ajateltava potilaan kliinistä tilaa ja Kivexan hättävää vaikutusprofiilia, kun arvioidaan potilaan kykyä ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Hättävää vaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kivexasta raportoidut hättävää vaikutukset olivat erillisinä annosteltujen abakaviirin ja lamivudiinin tunnettujen turvallisuusprofiilien mukaisia. Monien näiden hättävää vaikutusten osalta on epäselvää, liittyvätkö ne vaikuttavaan aineeseen, moniin muihin HIV-infektion hoidossa käytettyihin lääkkeisiin vai ovatko ne seurausta itse hoidettavasta taudista.

Monet jäljempänä taulukossa luetelluista hättävää vaikutuksista ovat yleisiä (pahoinvointi, oksentelu, ripuli, kuume, letargia, ihottuma) potilaille, jotka ovat yliherkkiä abakaviirille. Potilaat, joilla on näitä oireita, on sen vuoksi tutkittava huolellisesti tämän yliherkkyyden varalta (ks. kohta 4.4). Hyvin harvoin on raportoitu monimuotoista punavihoittumaa (eythema multiforme), Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, joissa ei voitu sulkea pois abakaviiriyliherkkyyden mahdollisuutta. Tällaisissa tapauksissa abakaviiria sisältävä lääkehoito on lopetettava pysyvästi.

Hättävää vaikutustaulukko

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

Kohde-elin	Abakaviiri	Lamivudiini
Veri ja imukudos		<i>melko harvinainen</i> : neutropenia ja anemia (molemmat joskus vaikeita), trombositopenia <i>hyvin harvinainen</i> : puhdas punasoluaplasia
Immuunijärjestelmä	<i>yleinen</i> : yliherkkyys	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<i>yleinen</i> : anoreksia <i>hyvin harvinainen</i> : maitohapposidoosi	<i>hyvin harvinainen</i> : maitohapposidoosi
Hermosto	<i>yleinen</i> : päänsärky	<i>yleinen</i> : päänsärky, unettomuus. <i>hyvin harvinainen</i> : perifeeristä neuropatiaa (tai parestesiaa) on raportoitu joitakin tapauksia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		<i>yleinen</i> : yskä, nenäoireet
Ruoansulatuselimistö	<i>yleinen</i> : pahoinvointi, oksentelu, ripuli <i>harvinainen</i> : pankreatiittitapauksia on raportoitu, mutta syy-yhteys abakaviirihoitoon on epäselvä.	<i>yleinen</i> : pahoinvointi, oksentelu, mahakivut tai krampit, ripuli <i>harvinainen</i> : seerumin amylaasiarvojen nousu. Pankreatiittitapauksia on raportoitu.
Maksa ja sappi		<i>melko harvinainen</i> : ohimeneviä maksa-arvojen (ASAT, ALAT) nousuja

		<i>harvinainen:</i> hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos	<i>yleinen:</i> ihottuma (ilman systeemisiä oireita) <i>hyvin harvinainen:</i> eryteema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi	<i>yleinen:</i> ihottuma, alopesia <i>harvinainen:</i> angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos		<i>yleinen:</i> artralgia, lihasvaivat <i>harvinainen:</i> rabdomyolyysi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>yleinen:</i> kuume, letargia, väsymys	<i>yleinen:</i> väsymys, yleinen huonovointisuus, kuume

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Abakaviiriylherkkyys

Tämän yliherkkyysreaktion merkit ja oireet on lueteltu seuraavassa. Näitä on havaittu joko kliinisissä tutkimuksissa tai seurannassa myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Oireet, joita on raportoitu **vähintään 10 %:lla** yliherkkyysreaktion saaneista potilaista, on lihavoitu.

Lähes kaikilla potilailla, joille on kehittymässä yliherkkyysreaktio, on kuumetta ja/tai ihottumaa (yleensä makulopapulaarista ihottumaa tai nokkosihottumaa) osana oireyhtymää, mutta on ilmennyt myös reaktioita, joihin ei ole liittynyt ihottumaa eikä kuumetta. Muita keskeisiä oireita ovat ruuansulatuskanavan oireet, hengitys- tai yleisoireet, kuten letargia ja yleinen huonovointisuus.

Iho	Ihottuma (yleensä makulopapulaarista ihottumaa tai nokkosihottumaa)
Ruuansulatuskanava	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu , suun haavaumat
Hengitystiet	Hengenahdistus, yskä , kurkkukipu, aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS), hengityksen vajaatoiminta
Sekalaiset	Kuume, letargia, yleinen huonovointisuus , turvotus, lymfadenopatia, hypotensio, konjunktiviitti, anafylaksia
Neurologiset/psykiatriset	Päänsärky , parestesia
Hematologiset	Lymfopenia
Maksa/haima	Kohonneet maksa-arvot , hepatiitti, maksan vajaatoiminta
Luusto ja lihakset	Lihassärky , harvinaisena myolyysi, nivelsärky, kohonneet kreatiiniininaasiarvot
Urologia	Kohonneet kreatiniiniarvot, munuaisten vajaatoiminta

Tähän yliherkkyysreaktioon liittyvät oireet pahenevat, jos hoitoa jatketaan, ja ne voivat olla hengenvaarallisia ja harvinaisissa tapauksissa ne ovat johtaneet kuolemaan.

Jos abakaviirihoito aloitetaan uudelleen abakaviirin aiheuttaman yliherkkyysreaktion jälkeen, oireet palaavat nopeasti, muutamassa tunnissa. Yliherkkyysreaktio on uusiutuessaan yleensä vaikeampi kuin ensimmäisellä kerralla, ja siihen voi liittyä hengenvaarallinen verenpaineen lasku ja kuolema. Samankaltaisia reaktioita on myös ilmennyt harvoissa tapauksissa potilailla, jotka ovat aloittaneet abakaviirihoidon uudelleen ja joilla on ollut vain yksi keskeisistä yliherkkyysoireista (ks. edellä) ennen abakaviirihoidon lopettamista, ja hyvin harvinaisissa tapauksissa niitä on havaittu myös potilailla, jotka ovat aloittaneet hoidon uudelleen ja joilla ei ole aiemmin ollut yliherkkyysreaktion oireita (ts. potilaiden on aiemmin katsottu sietävän abakaviiria).

Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Jos HIV-potilaalla on vaikea immuunivajaus antiretroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa aloitettaessa, hänelle voi kehittyä oireettomien tai piilevien opportunististen infektioiden aiheuttama tulehdusreaktio. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Niiden raportoitu ilmaantumisaika on kuitenkin vaihtelevampi, ja näitä tapahtumia voi esiintyä useita kuukausia hoidon alkamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyttä HIV-infektio tai pitkäaikainen CART. Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden kerran vuorokaudessa annostelua tukeva turvallisuustietokanta tulee ARROW-tutkimuksesta (COL105677), jossa 669 HIV-1 infektiota sairastavaa pediatria tutkittavaa (iältään 12 kuukaudesta \leq 17 vuoteen) sai abakaviiria ja lamivudiinia joko kerran tai kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 5.1). Tässä potilasryhmässä 104 HIV-1 infektiota sairastavaa vähintään 25 kg painavaa pediatria tutkittavaa sai abakaviiria ja lamivudiinia kerran vuorokaudessa Kivexa-tablettina. Tutkittavilla lapsilla ei havaittu aikuisista poikkeavia turvallisuuteen liittyviä ongelmia kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa annostelulla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Abakaviirin tai lamivudiinin akuuttiin yliannostukseen ei ole havaittu liittyvän mitään erityisiä oireita tai löydöksiä haittavaikutuksissa lueteltujen oireiden ja löydösten lisäksi.

Jos potilas ottaa yliannoksen, häntä on seurattava toksisten oireiden varalta (ks. kohta 4.8) ja oireenmukaista hoitoa on annettava tarpeen mukaan. Koska lamivudiini on dialysoitavissa, jatkuvaa hemodialyysia voitaisiin käyttää yliannostuksen hoidossa; tätä ei kuitenkaan ole tutkittu. Ei tiedetä voidaanko abakaviirin poistumista lisätä peritoneali- tai hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutustapa: Abakaviiri ja lamivudiini ovat nukleosidianalogisia käänteiskopioijaentsyymien estäjiä ja potentteja, selektiivisiä HIV-1:n ja HIV-2:n (LAV2 ja EHO) replikaation inhibiittoreita. Sekä abakaviiri että lamivudiini metaboloituvat solunsisäisten kinaasien avulla asteittain vaikuttaviksi muodoikseen 5'-trifosfaateiksi (TP). Lamivudiini-TP ja karboviiri-TP (abakaviirin aktiivi trifosfaattimuoto) ovat HIV:n käänteiskopioijaentsyymien (RT) substraatteja ja kompetitiivisiä estäjiä. Niiden tärkeimmän antiviraalisen vaikutuksen saa kuitenkin aikaan monofosfaattimuodon asettuminen viruksen DNA-ketjuun, josta aiheutuu ketjun muodostumisen pysähtyminen. Abakaviiri- ja lamivudiinitrifosfaattien affiniteetti isäntäsolun DNA polymeraaseja kohtaan on huomattavasti

vähäisempi.

Antagonistisia vaikutuksia ei havaittu *in vitro* lamivudiinin ja muiden antiretroviruslääkkeiden välillä (tutkitut lääkeaineet: didanosini, nevirapiini ja tsidovudiini). Abakaviirin antiviraalinen teho soluviljelmässä ei estynyt, kun sitä käytettiin yhdessä nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien (NRTI) didanosinin, emtrisitabiinin, stavudiinin, tenofoviirin tai tsidovudiinin, ei-nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjän (NNRTI) nevirapiinin, tai proteaasin estäjän (PI) amprenaviirin, kanssa.

In vitro antiviraalinen aktiivisuus

Sekä abakaviirin että lamivudiinin on osoitettu estävän sekä HIV:n laboratorio- että kliinisiä kantoja useissa eri solutyypeissä, mukaan lukien muunnetuissa T-solulinjoissa, monosyyteistä/makrofageista peräisin olevissa linjoissa ja aktivoitujen perifeeristen lymfosyyttien (PBL) viljelmissä sekä monosyyteissä/makrofageissa. Virusreplikaatioon 50 %:lla vaikuttava pitoisuus (EC_{50}) tai kasvun 50 % estoon tarvittava pitoisuus (IC_{50}) vaihtelivat virus- ja isäntäsolutyypeittäin.

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

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

Hoidon alussa otettuja HIV-1 näytteitä potilailta, jotka eivät olleet saaneet antivirushoitoa ja joilla ei ollut resistenssiin liittyviä aminohapposubstituutioita, tutkittiin joko monisyklitestillä (Virco Antivirogram™) (n = 92 tutkimuksessa COL40263) tai kertasyklitestillä (Monogram Biosciences PhenoSense™) (n = 138 tutkimuksessa ESS30009). Näissä tutkimuksissa abakaviirin EC_{50} -arvojen mediaanit olivat 0,912 mikrom (jakauma 0,493–5,017 mikrom) ja 1,26 mikrom (jakauma 0,72–1,91 mikrom). Lamivudiinin EC_{50} -arvojen mediaanit olivat 0,429 mikrom (jakauma 0,200–2,007 mikrom) ja 2,38 mikrom (jakauma 1,37–3,68 mikrom).

Kolmessa tutkimuksessa potilailta, jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalahoitoa ja joilla oli HIV-1 ryhmän M ei-B alatyyppejä, saatujen näytteiden fenotyyppikohtainen herkkyysanalyysi osoitti, että kaikki virukset olivat täysin herkkiä sekä abakaviirille että lamivudiinille. Näistä tutkimuksista ensimmäisessä oli 104 näytettä, joissa oli alatyyppejä A ja A1 (n = 26), C (n = 1), D (n = 66) sekä kiertäviä rekombinanttimuotoja (circulating recombinant forms (CRF)) AD (n = 9), CD (n = 1) sekä monimuotoinen alatyyppeiden välinen rekombinantti cpx (n = 1). Toisessa tutkimuksessa oli 18 näytettä, joissa oli alatyyppejä G (n = 14) ja CRF_AG (n = 4) Nigeriasta. Kolmannessa tutkimuksessa oli kuusi näytettä (n = 4 CRF_AG, n = 1 A ja n = 1 määrittelemätön) Abidjanista (Norsunluurannikolta).

37 afrikkalaiselta ja aasialaiselta potilaalta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet hoitoa, saadut HIV-1-näytteet (CRF01_AE, n = 12; CRF02_AG, n = 12; ja alatyyppejä C tai CRF_AC, n = 13) olivat herkkiä abakaviirille ($IC_{50} < 2,5$ -kertainen) ja lamivudiinille ($IC_{50} < 3,0$ -kertainen), paitsi kaksi CRF02_AG-näytettä, joiden abakaviiri- IC_{50} -arvot olivat 2,9- ja 3,4-kertaiset. Tutkitut ryhmän O -näytteet potilailta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antivirushoitoa, olivat erittäin herkkiä lamivudiinille.

Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän on osoitettu soluviljelmissä olevan ei-alatyyppejä B ja HIV-2 -kantoja vastaan, antiviraalisesti yhtä tehokkaita kuin alatyyppejä B -kantoja vastaan.

Resistenssi

In vivo -resistenssi

Abakaviirille resistenttejä HIV-1-kantoja on valikoitunut *in vitro* villoista HIV-1 (HXB2) viruskannoissa ja niihin liittyy määrättyjä genotyypimuutoksia RT-kodonialueella (kodonit M184V, K65R, L74V ja Y115). M184V-mutaation valikoituminen tapahtui ensin ja sai aikaan IC₅₀-arvon kaksinkertaistumisen. Jatketut siirrostukset nousevissa lääketoisuuksissa saivat aikaan kaksois-RT-mutanttien 65R/184V ja 74V/184V tai kolmois-RT-mutanttien 74V/115Y/184V valikoitumisen. Kaksi mutaatiota sai aikaan 7–8-kertaisen muutoksen abakaviiriherkkyydessä. Yli 8-kertaiseen herkkyytymuutokseen tarvittiin kolmen mutaation yhdistelmä. Tsidovudiinille resistentin kliinisen RTMC-isolaatin siirrostus sai myös aikaan 184V-mutaatiota.

HIV-1:n lamivudiiniresistenssissä M184I tai vielä useammin M184V aminohappo muuttuu lähellä viruksen RT:n aktiivista kohtaa. HIV-1 (HXB2) -viruskannan siirrostus nousevissa lamivudiinipitoisuuksissa sai aikaan voimakkaasti (> 100→ 500-kertaisesti) lamivudiiniresistenttejä viruksia ja mutaatiot RTM184I tai V valikoituvat nopeasti. Villin HXB2:n IC₅₀ on 0,24–0,6 mikrom, kun taas M184V:tä sisältävän HXB2:n IC₅₀ on > 100–500 mikrom.

Antiviraalinen hoito genotyyppi-/fenotyypiresistenssin mukaan

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

M184V- tai M184I-variantteja syntyy HIV-1 infektoituneissa potilaissa, jotka saavat lamivudiinia sisältävää antiretroviraalista hoitoa.

Keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa useimmilta sellaisilta abakaviiria saaneilta potilailta, joilla hoito epäonnistui virologisesti, eristetyissä viruskannoissa joko ei ollut lainkaan NRTI-lääkitykseen liittyviä muutoksia alkutilanteeseen verrattuna (45 %) tai oli vain mutaatioiden M184V tai M184I valikoitumista (45 %). M184V:n tai M184M:n valikoituminen oli kaiken kaikkiaan yleistä (54 %), muiden mutaatioiden valikoituminen oli harvinaisempaa: L74V (5 %), K65R (1 %) ja Y115F (1 %) (ks. alla oleva taulukko). Tsidovudiinin lisäämisen lääkeyhdistelmään on osoitettu vähentävän L74V:n ja K65R:n valikoitumista abakaviirihoidon aikana (tsidovudiinin kanssa: 0/40, ilman tsidovudiinia: 15/192, 8 %).

Hoito	abakaviiri + Combivir ¹	abakaviiri + lamivudiini + NNRTI	abakaviiri + lamivudiini + PI (tai PI/ritonaviiri)	yhteensä
potilasmäärä	282	1094	909	2285
hoito epäonnistui virologisesti (lkm)	43	90	158	306
hoidon aikaisten genotyyppien lkm	40 (100 %)	51 (100 %) ²	141 (100 %)	232 (100 %)
K65R	0	1 (2 %)	2 (1 %)	3 (1 %)
L74V	0	9 (18 %)	3 (2 %)	12 (5 %)
Y115F	0	2 (4 %)	0	2 (1 %)
M184V/I	34 (85 %)	22 (43 %)	70 (50 %)	126 (54 %)
TAMs ³	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1. Combivir on lamivudiinia ja tsidovudiinia sisältävä yhdistelmätabletti.

2. Sisältää kolme ei-virologista hoidon epäonnistumista ja neljä vahvistamatonta virologista hoidon epäonnistumista.

3. Niiden potilaiden määrä, joiden tymidiinianalogimutaatioiden (TAM) määrä on ≥ 1.

Tymidiinianalogimutaatioita voi kehittyä, kun tymidiinianalogeja käytetään yhdessä abakaviirin kanssa. Yhdessä kuuden tutkimuksen meta-analyysissä TAM:ejä ei kehittynyt hoito yhdistelmissä, jotka sisälsivät abakaviiria, mutta eivät tsidovudiinia (0/127), mutta niitä kehittyi yhdistelmissä, joissa oli abakaviiria ja tymidiinianalogi tsidovudiinia (22/86, 26 %).

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

M184V- tai M184I-variantteja syntyy HIV-1 infektoituneissa potilaissa, jotka saavat lamivudiinia sisältävää antiretroviraalista hoitoa ja niihin liittyy voimakas resistenssi lamivudiinille. *In vitro* tieto tuntuisi viittaavan siihen, että lamivudiinia sisältävän lääkeyhdistelmän jatkamisella huolimatta M184V:n kehittymisestä voi olla edelleen antiretroviraalista vaikutusta (todennäköisesti virusten heikentyneen toimintakyvyn vuoksi). Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole vahvistettu. Onkin olemassa vain hyvin vähän kliinistä tietoa eikä sen perusteella voida tehdä asiasta luotettavia johtopäätöksiä. Sellaisen NRTI:n aloittaminen, jolle virukset ovat herkkiä, on joka tapauksessa suositeltavampaa kuin lamivudiinihoidon jatkaminen. Sen vuoksi lamivudiinihoidon jatkamista M184V-mutaation ilmaantumisesta huolimatta tulee harkita vain tapauksissa, joissa ei ole käytettävissä muita aktiiveja NRTI-lääkkeitä.

Kliinisissä isolaateissa potilailta, joilla oli hallitsematon virusreplikaatio ja jotka ovat aikaisemmin saaneet muita nukleosidiestäjiä ja ovat niille resistenttejä, on havaittu kliinisesti merkitsevää abakaviiriherkkyyden heikentymistä. Viiden sellaisen kliinisen tutkimuksen meta-analyysi, joissa abakaviiri lisättiin tehostamaan hoitoa, 166 potilaasta 123:lla (74 %) oli M184V/I:tä, 50:llä (30 %) T215Y/F:ää, 45:llä (27 %) M41L:ää, 30:lla (18 %) oli K70R:ää ja 25:llä (15 %) D67N:ää. K65R:ää ei esiintynyt ja L74V ja Y115F olivat harvinaisia (≤ 3 %). Genotyypin ennustavuutta koskeva logistinen regressiomalli (suhteutettuna alkutilanteen plasman HIV-1 RNA:n [vRNA:n], CD4+ -solujen määrän, aikaisempien antiretroviraalisten lääkkeiden lukumäärän ja lääkityksen keston mukaan), osoitti, että kolmen tai useamman NRTI-resistenssiin liittyvän mutaation esiintyminen potilaalla liittyi heikentyneeseen vasteeseen viikon 4 kohdalla ($p = 0,015$) tai neljään tai useampaan mutaatioon viikon 24 kohdalla (mediaani) ($p \leq 0,012$). Lisäksi aminohappoyhdistelmän lisäys positioon 69 tai Q151M-mutaatio, jota havaitaan yleensä yhdessä A62V:n, V751:n, F77L:n ja F116Y:n kanssa, saa aikaan voimakkaan abakaviiriresistenssin.

Alkutilanteen käänteiskopioijaentsyymi- mutaatio	Viikko 4 (n = 166)		
	n	mediaani vRNA- muutos (\log_{10} kopiota/ml)	osuus potilaista, joilla vRNA:ta < 400 kopiota/ml
ei yhtään	15	-0,96	40 %
vain M184V	75	-0,74	64 %
mikä tahansa yksi NRTI- mutaatio	82	-0,72	65 %
mitkä tahansa kaksi NRTI-mutaatiota	22	-0,82	32 %
mitkä tahansa kolme NRTI-mutaatiota	19	-0,30	5 %
neljä NRTI-mutaatiota tai enemmän	28	-0,07	11 %

Fenotyyppinen resistenssi ja ristiresistenssi

Fenotyyppinen resistenssi abakaviirille edellyttää M184V-mutaatiota ja vähintään yhtä muuta abakaviirin aiheuttamaa mutaatiota tai M184V:tä ja useita TAMEja. Fenotyyppinen ristiresistenssi muille NRTI:ille, joka liittyy vain joko M184V- tai M184I -mutaatioon on rajallista. Tsidovudiini, didanosiiini, stavudiini ja tenofoviiri säilyttävät antiretroviraalisen tehonsa tällaisia HIV-1 -variantteja kohtaan. M184V yhdessä K65R:n kanssa saa aikaan ristiresistenssiä abakaviirin, tenofoviirin, didanosiiinin ja lamivudiinin välillä. M184V yhdessä L74V:n kanssa saa aikaan ristiresistenssiä abakaviirin, didanosiiinin ja lamivudiinin välille. M184V yhdessä Y115F:n kanssa saa aikaan ristiresistenssiä abakaviirin ja lamivudiinin välille. Yleisesti saatavilla olevien lääkkeiden genotyyppiresistenssiä tulkitsevien algoritmien ja kaupallisten herkkyystestien avulla on määritetty abakaviirille ja lamivudiinille erillisinä lääkeaineina raja-arvot, jotka ennakoivat, ovatko virukset herkkiä, osittain herkkiä vai resistenttejä. Arviot perustuvat joko suoraan herkkyysmäärittämiseen tai HIV-1:n fenotyypin resistenssin määrittämiseen viruksen genotyypin perusteella. Abakaviirin ja

lamivudiinin oikeaa käyttöä voidaan ohjeistaa käyttämällä nykyisin suositeltuja resistenssialgoritmeja.

Ristiresistenssi abakaviirin tai lamivudiinin ja muiden ryhmien antiretroviraalien, esim. proteaasi-inhibiittorien tai ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien välillä on epätodennäköistä.

Kliininen kokemus

Kliininen kokemus abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmästä kerran vuorokaudessa annosteltuna perustuu lähinnä neljään tutkimukseen potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiviraalihoitoa, CNA30021, EPZ104057 (HEAT-tutkimus), ACTG5202 ja CNA109586 (ASSERT-tutkimus) sekä kahteen tutkimukseen potilailla, jotka ovat saaneet aikaisempaa antiviraalihoitoa, CAL30001 ja ESS30008.

Potilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä

Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmää kerran vuorokaudessa annosteltuna tukee 48-viikkoa kestänyt kontrolloitu monikeskus-, kaksoissokkotutkimus (CNA30021), jossa oli 770 HIV-infektoitunutta aikuispotilasta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä. Potilaat olivat pääasiassa oireettomia HIV-potilaita (CDC luokka A). Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 600 mg abakaviiria (ABC) kerran vuorokaudessa tai 300 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä kerran vuorokaudessa annostellun lamivudiini 300 mg ja efavirensi 600 mg annoksen kanssa. Tulokset esitetään yhteenvedonomaisesti alaryhmittäin alla olevassa taulukossa:

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

	ABC x 1/vrk +3TC+EFV (n=384)	ABC x 2/vrk +3TC+EFV (n=386)
ITT-E populaatio TLOVR analyysi	Niiden potilaiden osuus, joilla HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	
kaikki potilaat	253/384 (66 %)	261/386 (68 %)
lähtötilanteen RNA-luokka < 100 000 kopiota/ml	141/217 (65 %)	145/217 (67 %)
lähtötilanteen RNA-luokka ≥100 000 kopiota/ml	112/167 (67 %)	116/169 (69 %)
lähtötilanteen CD4-luokka < 50	3/ 6 (50 %)	4/6 (67 %)
lähtötilanteen CD4-luokka 50–100	21/ 40 (53 %)	23/37 (62 %)
lähtötilanteen CD4-luokka 101–200	57/ 85 (67 %)	43/67 (64 %)
lähtötilanteen CD4-luokka 201–350	101/143 (71 %)	114/170 (67 %)
lähtötilanteen CD4-luokka > 350	71/109 (65 %)	76/105 (72 %)
HIV RNA väheni > 1 log tai < 50 cp/ml, kaikki potilaat	372/384 (97 %)	373/386 (97 %)

Kliinisesti hoito onnistui yhtä hyvin molemmissa hoitoryhmissä (hoitojen välisen eron piste-estimaatti:

1,7, 95 % CI -8,4, 4,9). Näistä tuloksista voidaan päätellä 95 % luottamusvälillä, että todellinen ero on enintään 8,4 % kahdesti vuorokaudessa annostelun eduksi. Tämä mahdollinen ero on riittävän pieni, jotta voidaan päätellä, että kerran vuorokaudessa annosteltu abakaviiri ei ollut huonompi (non-inferiority) kuin kahdesti vuorokaudessa annosteltu.

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

Joidenkin vertailevien Kivexa-tutkimusten, ts. HEAT, ACTG5202 ja ASSERT, tulokset ovat ristiriitaisia:

EPZ104057 (HEAT) oli satunnaistettu, plasebokontroloitu, 96 viikkoa kestänyt kaksoissokkomonikeskustutkimus, jonka ensisijainen tarkoitus oli arvioida abakaviiri/lamivudiini -yhdistelmän (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) ja tenofoviiri/emtrisitabiini-yhdistelmän (TDF/FTC, 300 mg/200 mg) suhteellista tehoa, kun niitä molempia annettiin kerran vuorokaudessa lopinaviiri/ritonaviiri -yhdistelmän (LPV7r 800 mg/200 mg) kanssa HIV-infektioituneille potilaille, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä. Ensimmäinen tehokkuusanalyysi suoritettiin viikolla 48 ja tutkimusta jatkettiin viikolle 96. Analyysi osoitti, että abakaviiri/lamivudiiniyhdistelmä ei ollut huonompi (non-inferiority) kuin tenofoviiri/emtrisitabiini. Tulokset on koottu alla olevaan taulukkoon:

**Virologinen vaste, plasman HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml
Intention to Treat (ITT) altistetut potilaat, M = F switch mukaan lukien**

Virologinen vaste	ABC/3TC +LPV/r (N = 343)		TDF/FTC + LPV/r (N = 345)	
	viikko 48	viikko 96	viikko 48	viikko 96
kokonaisvaste (lähtötilanteen HIV-1 RNA:n mukaan)	231/343 (68 %)	205/343 (60 %)	232/345 (67 %)	200/345 (58 %)
vaste, kun lähtötilanteen HIV-1 RNA < 100 000 kopiota/ml	134/188 (71 %)	118/188 (63 %)	141/205 (69 %)	119/205 (58 %)
vaste, kun lähtötilanteen HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopiota/ml	97/155 (63 %)	87/155 (56 %)	91/140 (65 %)	81/140 (58 %)

Molemmissa hoitoryhmissä saatiin samanlainen virologinen vaste (hoitojen välisen eron piste-estimaatti viikon 48 kohdalla: 0,39 %, 95 % luottamusväli -6,63, 7,40).

ACTG5202-tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, vertaileva monikeskustutkimus, jossa potilaat saivat abakaviiri/lamivudiinia tai emtrisitabiini/tenofoviiria yhdessä avoimesti joko efavirensi- tai atansaviiri/ritonaviirihoiton kanssa. Potilaat olivat HIV-1-infektioituneita potilaita, jotka eivät olleet saaneet antiviraalista lääkitystä aikaisemmin. Potilaat ryhmiteltiin hoidon alussa plasman HIV-1 RNA:n tason mukaan ryhmiin < 100 000 ja ≥ 100 000 kopiota/ml.

ACTG5202-tutkimuksen välianalyysi paljasti, että abakaviiri/lamivudiinihoitoon liittyi tilastollisesti merkitsevästi suurempi virologisen epäonnistumisen riski kuin emtrisitabiini/tenofoviirihoitoon (määritetty viruskuorma > 1 000 kopiota/ml viikon 16 kohdalla tai sen jälkeen ja ennen viikkoa 24 tai HIV-RNA taso > 200 kopiota/ml viikon 24 kohdalla tai sen jälkeen) potilaille, joiden viruskuorma tutkimuksen alussa oli ≥ 100 000 kopiota/ml (arvioitu riskisuhde: 2,33, 95 % CI: 1,46, 3,72, p=0,0003). Tutkimuksen turvallisuutta valvonut ryhmä (Data Safety Monitoring Board, DSMB) suositteli muuttamaan hoitoa tehossa havaittujen erojen vuoksi kaikilla niillä potilaille, joilla viruskuorma oli suuri. Potilaat, joiden viruskuorma oli alhainen, jatkoivat sokkoutettuina tutkimuksessa.

Alhaisen viruskuorman potilaiden tietojen analyysi ei osoittanut eroa peruslääkkeinä olevien

nukleosidien välillä niiden potilaiden osuudessa, joilla lääkitys ei ollut menettänyt virologista tehoaan viikon 96 kohdalla. Tulokset esitetään alla:

- 88,3 % ABC/3TC vs 90,3 % TDF/FTC, kun kolmantena lääkkeenä atatsanaviiri/ritonaviiriyhdistelmä, ero hoitojen välillä -2,0 % (95 % CI -7,5 %, 3,4 %),
- 87,4 % ABC/3TC vs 89,2 % TDF/FTC, kun kolmantena lääkkeenä efavirensi, ero hoitojen välillä -1,8 % (95 % CI -7,5 %, 3,9 %).

CNA109586 (ASSERT-tutkimus) oli avoin satunnaistettu monikeskustutkimus, jossa verrattiin abakaviiri/lamivudiini (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) -yhdistelmää ja tenofoviiri/emtrisitabiini (TDF/FTC, 300 mg/200 mg) -yhdistelmää, joita molempia annettiin kerran vuorokaudessa efavirensin kanssa (EFV, 600 mg) aikuisille HIV1-potilaille, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä ja jotka olivat HLA-B*5701-negatiivisia. Virologiset tulokset esitetään alla olevassa taulukossa.

Virologinen vaste viikon 48 kohdalla Intention to Treat (ITT) altistetut potilaat < 50 kopiota/ml TLOVR

	ABC/3TC + EFV (N =192)	TDF/FTC + EFV (N =193)
kokonaisvaste	114/192 (59 %)	137/193 (71 %)
vaste, kun lähtötilanteen HIV-1 RNA < 100 000 kopiota/ml	61/95 (64 %)	62/83 (75 %)
vaste, kun lähtötilanteen HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopiota/ml	53/97 (55 %)	75/110 (68 %)

Viikon 48 kohdalla virologinen vaste ABC/3TC-ryhmässä oli huonompi kuin TDF/FTC-ryhmässä (hoitojen välisen eron piste-estimaatti: 11,6 %, 95 % CI: 2,2, 21,1).

Potilaat, jotka ovat aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä

Kahden tutkimuksen, CAL30001 ja ESS30008, tulokset osoittivat, että Kivexa kerran vuorokaudessa annostuksella on virologisesti yhtä tehokas kuin abakaviiri 300 mg kahdesti vuorokaudessa + lamivudiini 300 mg kerran vuorokaudessa tai 150 mg kahdesti vuorokaudessa potilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä.

Tutkimuksessa CAL30001 182 aikaisemmin antiretroviraalista lääkitystä saanutta potilasta, joilla hoito oli epäonnistunut virologisesti, satunnaistettiin saamaan joko Kivexaa kerran vuorokaudessa tai 300 mg abakaviiria kahdesti vuorokaudessa ja 300 mg lamivudiinia kerran vuorokaudessa molemmat yhdessä tenofoviirin ja proteaasi-inhibiittorin tai ei-nukleosidisen käänteiskopioijaentsyymiestäjän kanssa 48 viikon ajan. HIV-1-RNA:n määrät pienenevät yhtä paljon mitattuna keskimääräisellä AUC:llä, josta on vähennetty alkutilanteen arvo, mikä osoittaa, että Kivexa-ryhmä ei ollut huonompi kuin ryhmä, joka sai abakaviiria ja lamivudiinia kahdesti vuorokaudessa (AAUCMB, -1,65 log₁₀ kopiota/ml ja -1,83 log₁₀ kopiota/ml, 95 % luottamusväli -0,13, 0,38). Niiden potilaiden osuus, joilla oli viikon 48 kohdalla HIV-1-RNA:ta < 50 kopiota/ml (50 % ja 47 %) ja < 400 kopiota/ml (54 % ja 57 %) oli samanlainen molemmissa ryhmissä (ITT populaatio). Koska tässä tutkimuksessa olevat potilaat olivat saaneet vain jonkin verran aikaisempaa antiretroviruslääkitystä ja eri hoitoryhmien välillä oli eroja potilaiden alkutilanteen viruskuormassa, tutkimustuloksia on tulkittava varoen.

Tutkimuksessa ESS30008 260 potilasta, jotka saavuttivat virologisen suppression ensi linjan hoitomallilla, jossa oli 300 mg abakaviiria ja 150 mg lamivudiinia kahdesti vuorokaudessa ja proteaasi-inhibiittori tai ei-nukleosidinen käänteiskopioijaentsyymiestäjä, satunnaistettiin joko jatkamaan tätä hoitomallia tai vaihtamaan Kivexaan yhdistettynä proteaasi-inhibiittoriin tai ei-nukleosidiseen käänteiskopioijaentsyymiestäjään 48 viikon ajaksi. Tulokset viikon 48 kohdalla osoittavat, että Kivexa-ryhmässä oli samanlainen (ei huonompi) virologinen tulos kuin ryhmässä, joka sai abakaviiria ja lamivudiinia, perustuen niiden potilaiden suhteelliseen osuuteen, joilla

HIV-1-RNA:n määrä oli < 50 kopiota/ml (90 % ja 85 % vastaavasti, 95 % luottamusväli -2,7, 13,5).

Myyntiluvan haltija ei ole selvittänyt abakaviiri/lamivudiiniyhdistelmälle genotyyppiherkkyyssasteikkoa (genotypic sensitivity score, GSS). Niiden potilaiden osuus aikaisemmin antiretroviraalista hoitoa saaneista potilaista CAL30001-tutkimuksessa, joiden HIV RNA oli < 50 kopiota/ml viikon 48 kohdalla genotyyppiherkkyyssasteikolla optimoidun muun lääkehoidon kanssa (optimised background therapy, OBT), on taulukoitu. Tärkeimpien IAS-USA:n määrittämien mutaatioiden vaikutusta abakaviiriin tai lamivudiiniin sekä multi-NRTI-resistenssiin liittyvien mutaatioiden (lähtötilanteen mutaatioiden määrä) vaikutusta vasteeseen arvioitiin. GSS saatiin monogrammiraporteista, joissa herkkiä viruksia kuvattiin arvoilla 1–4, perustuen hoitoon kuuluvien lääkkeiden määrään, ja herkkyydeltään alentuneita viruksia kuvattiin arvolla 0. Genotyyppiherkkyyssasteikkoja ei saatu kaikista potilaista lähtötilanteessa. Tutkimuksen CAL30001 kerran vuorokaudessa ja kahdesti vuorokaudessa abakaviiria saavissa ryhmissä < 2 tai ≥ 2 GSS -arvoja saivat samanlaiset osuudet potilaista. Vastaavasti yhtä suurilla osuuksilla virusten määrä laski < 50 kopiaan/ml viikkoon 48 mennessä.

Tutkimuksessa CAL30001 olevien potilaiden osuus, joilla oli < 50 kopiota/ml viikon 48 kohdalla ja joiden muu HIV-lääkitys on optimoitu genotyyppiherkkyyssasteikon mukaan. Lisäksi potilaat on jaoteltu lähtötilanteen mutaatioiden lukumäärän mukaan.

	ABC/3TC FDC x 1/vrk (n=94) mutaatioiden määrä lähtötilanteessa ¹				ABC x 2 /vrk+3TC x 1/vrk (n=88)
	kaikki	0-1	2-5	6+	kaikki
GSS/OBT					
≤ 2	10/24 (42 %)	3/24 (13 %)	7/24 (29 %)	0	12/26 (46 %)
> 2	29/56 (52 %)	21/56 (38 %)	8/56 (14 %)	0	27/56 (48 %)
tuntematon	8/14 (57 %)	6/14 (43 %)	2/14 (14 %)	0	2/6 (33 %)
kaikki	47/94 (50 %)	30/94 (32 %)	17/94 (18 %)	0	41/88 (47 %)

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

Aiemmin antiretroviraalista hoitoa saamattomilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa CNA109586 (ASSERT) ja CNA30021 saatiin genotyyppitietoa vain osasta potilaista tutkimukseen osallistumiskelpoisuutta arvioitaessa tai tutkimuksen lähtötilanteessa tai kun hoidon katsottiin epäonnistuneen virologisesti. Potilaat, joista saatiin tiedot tutkimuksessa CNA30021 on taulukoitu alla, mutta tietoja on tulkittava varoen. Virusherkkyyssluokat määritettiin kunkin potilaan virusgenotyyppille käyttäen ANRS 2009 HIV-1 genotyyppilääkeresistenssialgoritmia. Jokainen lääke, jolle virus oli herkkä, sai 1 pisteen asteikolla, ja ne lääkkeet, joille ANRS algoritmi osoitti resistenssiä saivat arvon 0.

Tutkimuksessa CNA30021 olevien potilaiden osuus, joilla oli < 50 kopiota/ml viikon 48 kohdalla ja joiden muu HIV-lääkitys on optimoitu genotyyppiherkkyyssasteikon mukaan. Lisäksi potilaat on jaoteltu lähtötilanteen mutaatioiden lukumäärän mukaan.

	ABC x 1/vrk + 3TC x 1/vrk + EFV x 1/vrk (N=384) mutaatioiden määrä lähtötilanteessa ¹				ABC x2 /vrk+ 3TC x 1/vrk + EFV x 1/vrk (N=386)
	kaikki	0–1	2–5	6+	kaikki
GSS/OBT					
≤ 2	2/6 (33 %)	2/6 (33 %)	0	0	3/6 (50 %)
> 2	58/119 (49 %)	57/119 (48 %)	1/119 (< 1 %)	0	57/114 (50 %)
kaikki	60/125 (48 %)	59/125 (47 %)	1/125 (< 1 %)	0	60/120 (50 %)

¹ Tärkeimmät IAS-USA (joulukuu 2009) määrittämät abakaviiri- tai lamivudiiniresistenssiin liittyvät mutaatiot

Pediatriset potilaat

Hoito-ohjelmien vertailu kerran tai kahdesti vuorokaudessa annostellun abakaviirin ja lamivudiinin välillä tehtiin pediatria HIV-potilaita tutkineen satunnaistetun, kontrolloidun monikeskustutkimuksen yhteydessä. 1 206 kolmen kuukauden – 17 vuoden ikäistä pediatria potilasta osallistui ARROW-tutkimukseen (COL105677). Heitä lääkittiin Maailman terveysjärjestön (WHO) hoito-ohjeen painoryhmittäisten annossuositusten mukaisesti (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006).

Saatuun abakaviiria ja lamivudiinia kahdesti vuorokaudessa 36 viikon ajan, 669 soveltuvaa tutkittavaa satunnaistettiin joko jatkamaan kahdesti vuorokaudessa hoito-ohjelmaa tai siirtymään abakaviirin ja lamivudiinin annosteluun kerran vuorokaudessa vähintään 96 viikon ajaksi. Tässä ryhmässä 104 vähintään 25 kg painavaa potilasta sai 600 mg abakaviiria ja 300 mg lamivudiinia kerran vuorokaudessa Kivexa-tablettina. Altistuksen mediaani oli 596 vuorokautta.

Tutkimukseen satunnaistettujen 669 tutkittavan (iältään 12 kuukaudesta \leq 17 vuoteen) joukossa abakaviiri+lamivudiinia kerran vuorokaudessa saanut ryhmä oli vertailukelpoinen (non-inferior) kahdesti vuorokaudessa lääkkeitä saaneen ryhmän kanssa ensisijaisen päätetapahtuman < 80 kopiota/ml viikon 48 kohdalla ja viikon 96 kohdalla (toissijainen päätetapahtuma) etukäteen määritellyn -12% :n vertailukelpoisuusmarginaalin puitteissa. Myös kaikki muut tutkitut kynnysarvot (< 200 kopiota/ml, < 400 kopiota/ml, $< 1\ 000$ kopiota/ml) olivat vertailukelpoisuusmarginaalin rajoissa. Alaryhmien heterogeenisyysanalyysit kerran vuorokaudessa vs. kahdesti vuorokaudessa annosteltujen ryhmien välillä eivät osoittaneet sukupuolen, iän tai viruskuorman merkittävään vaikutukseen satunnaistuksessa. Analyysimenetelmästä riippumatta lopputulokset tukivat vertailukelpoisuutta.

5.2 Farmakokinetiikka

Abakaviiri/lamivudiiniyhdistelmätabletin on osoitettu olevan bioekvivalentti erikseen annosteltujen lamivudiinin ja abakaviirin kanssa. Tämä osoitettiin vaihtovuoroisessa kerta-annosbioekvivalenssitutkimuksessa, jossa oli kolme eri annostusta: yhdistelmätabletti paastonneena, 2 x 300 mg abakaviiritablettia + 2 x 150 mg lamivudiinitablettia paastonneena, yhdistelmätabletti rasvaisen aterian jälkeen terveillä vapaaehtoisilla (n = 30). Paastonneilla ei ollut merkittäviä eroja imeytymisessä mitattuna AUC:lla ja kunkin aineen korkeimmalla huippupitoisuudella (C_{max}). Kun verrattiin ruokaa syöneitä ja paastonneita, havaittiin, että ruualla ei ollut merkittävää vaikutusta yhdistelmävalmisteseen. Nämä tulokset osoittavat, että yhdistelmävalmiste voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Alla kuvataan lamivudiinin ja abakaviirin farmakokineettisiä ominaisuuksia.

Imeytyminen

Suun kautta otettu abakaviiri ja lamivudiini imeytyvät nopeasti ja hyvin maha-suolikanavasta. Suun kautta annostellun abakaviirin absoluuttinen hyötyosuus on aikuisilla noin 83 % ja lamivudiinin noin 80–85 %. Abakaviirin korkeimmat pitoisuudet seerumissa (t_{max}) saavutetaan keskimäärin noin 1,5 tunnissa ja lamivudiinin keskimäärin 1,0 tunnissa. 600 mg abakaviirikerta-annoksen jälkeen keskimääräinen (CV) C_{max} on 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28 %) ja keskimääräinen (CV) AUC_{∞} on 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21 %). Toistuvasti seitsemän vuorokauden ajan suun kautta kerran vuorokaudessa annostellun lamivudiini 300 mg-annoksen jälkeen keskimääräinen (CV) vakaan tilan C_{max} on 2,04 $\mu\text{g/ml}$ (26 %) ja keskimääräinen (CV) AUC_{24} on 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21 %).

Jakautuminen

Tutkimuksissa, joissa abakaviiria ja lamivudiinia annettiin laskimonsisäisesti, niiden keskimääräiset jakautumistilavuudet olivat 0,8 ja 1,3 l/kg. *In vitro* tutkimukset osoittavat, että terapeuttisilla annoksilla abakaviiri sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin vain vähän tai kohtalaisesti (n. 49 %). Lamivudiinin farmakokinetiikka on lineaarista terapeuttisilla annoksilla ja sen sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (alle 36 %) *in vitro*. Tämä osoittaa, että plasmaproteiineihin sitoutumiseen liittyvät yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ovat epätodennäköisiä.

Abakaviiri ja lamivudiini läpäisevät veri-aivoesteen ja kulkeutuvat aivo-selkäydinnesteeseen (CSF). Tutkimusten mukaan abakaviirin CSF/AUC plasmassa -suhde on 30–44 %. Mitatut huippupitoisuudet ovat 9-kertaisia verrattuna abakaviirin IC₅₀:een, joka oli 0,08 µg/ml tai 0,26 µM, kun abakaviiria annetaan 600 mg kahdesti vuorokaudessa. Lamivudiinin keskimääräinen CSF/seerumin pitoisuussuhde 2–4 tuntia oraalisen annostuksen jälkeen oli noin 12 %. Lamivudiinin pääsystä keskushermostoon tai sen kliinisestä merkityksestä ei ole täsmällistä tietoa.

Biotransformaatio

Abakaviiri metaboloituu ensi sijassa maksassa. Noin 2 % otetusta annoksesta erittyy munuaisten kautta muuttumattomana yhdisteenä. Tärkeimmät metaboliareitit ihmisessä ovat alkoholidehydrogenaasi ja glukuronoituminen 5'-karboksyylihapoksi ja 5'-glukuronidiksi, joita on noin 66 %:ia otetusta annoksesta. Metaboliitit erittyvät virtsaan.

Metaboloitumisen merkitys lamivudiinin eliminaatiossa on pieni. Lamivudiini erittyy pääosin munuaisten kautta muuttumattomana. Metaboliset yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä vähäisen maksametabolian (5-10 %) vuoksi.

Eliminaatio

Abakaviirin keskimääräinen puoliintumisaika on noin 1,5 tuntia. Toistuva annostelu 300 mg kahdesti vuorokaudessa ei aiheuta merkittävää abakaviirin kumuloitumista. Abakaviiri eliminoituu metaboloitumalla ensin maksassa ja metaboliitit erittyvät pääosin virtsaan. Noin 83 % otetusta abakaviiriannoksesta on virtsassa joko metaboliitteina tai muuttumattomana abakaviirina, loppu eliminoituu ulosteeseen.

Lamivudiinin eliminaation puoliintumisaika on 5–7 tuntia. Lamivudiinin keskimääräinen systeeminen puhdistuma on noin 0,32 l/h/kg etupäässä munuaispuhdistumana (>70 %). orgaanisten kationien kuljetusjärjestelmien kautta. Tutkimukset munuaistoiminnan häiriöistä kärsivillä potilailla osoittavat, että sillä on vaikutusta lamivudiinin eliminaatioon. Kivexaa ei suositella käytettäväksi potilaille, joiden glomerulussuodosnopeus on < 50 ml/min, koska tarvittavaa annoksen muutosta ei voida tehdä (ks. kohta 4.2).

Solunsisäinen farmakokinetiikka

Tutkimuksessa, johon osallistui 20 HIV-infektoitunutta potilasta, jotka saivat 300 mg abakaviiria kahdesti vuorokaudessa, joista vain yksi 300 mg annos otettiin ennen 24 tunnin näytteenottoaikaa, karboviiri-TP:n solunsisäinen vakaan tilan terminaalisen puoliintumisaajan geometrinen keskiarvo oli 20,6 tuntia, kun abakaviirin puoliintumisaajan plasmassa geometrinen keskiarvo oli tässä tutkimuksessa 2,6 tuntia. 27 HIV-infektoitunutta potilasta käsittävässä crossover-tutkimuksessa solunsisäiset karboviiri-TP-altistukset olivat korkeampia annosteltaessa abakaviiria 600 mg kerran vuorokaudessa (AUC_{24,ss} + 32 %, C_{max24,ss} + 99 % ja C_{trough} + 18 %) kuin annostuksella 300 mg kahdesti vuorokaudessa. Potilailla, jotka saivat 300 mg lamivudiinia kerran vuorokaudessa, lamivudiini-TP:n solunsisäinen terminaalinen puoliintumisaika pidentyi 16 – 19 tuntiin, kun lamivudiinin puoliintumisaika plasmassa oli 5–7 tuntia. 60 tervettä vapaaehtoista käsittävässä crossover-tutkimuksessa lamivudiini-TP:n solunsisäiset farmakokineettiset parametrit olivat samanlaiset (AUC_{24,ss} ja C_{max24,ss}) tai alemmat (C_{trough} – 24 %) annostuksella 300 mg lamivudiinia kerran vuorokaudessa kuin annostuksella 150 mg kahdesti vuorokaudessa. Kaiken kaikkiaan nämä tiedot puoltavat annostusta 300 mg lamivudiinia ja 600 mg abakaviiria kerran vuorokaudessa HIV-infektoituneiden potilaiden hoitoon. Lisäksi tämän yhdistelmän teho ja turvallisuus kerran vuorokaudessa annosteltuna on osoitettu keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa (CNA30021 – ks. Kliininen kokemus).

Erityispotilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettiset tiedot on saatu erikseen abakaviirista ja lamivudiinista.

Abakaviiri metaboloituu pääosin maksassa. Abakaviirin farmakokinetiikkaa on tutkittu potilailla, joiden maksan toiminta on lievästi heikentynyt (Child-Pugh pistemäärä 5–6) ja jotka saivat 600 mg kerta-annoksen, keskimääräinen AUC-arvo oli 24,1 (vaihteluväli 10,4–54,8) µg.h/ml.

Tutkimustulosten mukaan abakaviirin AUC oli keskimäärin (90 % CI) 1,89-kertainen [1,32; 2,70] ja eliminaation puoliintumisaika oli 1,58-kertainen [1,22; 2,04]. Koska abakaviirialtistus vaihtelee huomattavasti potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, ei voida antaa ehdottomia suosituksia siitä, miten annosta olisi pienennettävä näille potilaille.

Tiedot potilaista, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, osoittavat, että maksan toiminnan heikkenemisellä ei ole merkittävää vaikutusta lamivudiinin farmakokinetiikkaan.

Abakaviirista saadun tiedon perusteella Kivexa-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokineettiset tiedot on saatu erikseen lamivudiinista ja abakaviirista. Abakaviiri metaboloituu pääosin maksassa. Noin 2 % abakaviirista erittyy muuttumattomana virtsaan. Abakaviirin farmakokinetiikka potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaistauti, on samanlainen kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Lamivudiinilla tehdyt tutkimukset osoittavat, että heikentyneestä puhdistumasta johtuen pitoisuudet plasmassa (AUC) ovat suurempia potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö. Kivexaa ei suositella käytettäväksi potilaille, joiden glomerulussuodosnopeus on < 50 ml/min, koska tarvittavaa annoksen muutosta ei voida tehdä.

Iäkkäät

Yli 65-vuotiaista potilaista ei ole farmakokineettistä tietoa.

Lapset

Abakaviiri imeytyy nopeasti ja hyvin oraalista annosmuodoista, kun sitä annetaan lapsille. Pediatriset farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet että saman kokonaisvuorokausiannoksen annostelu kerran tai kahdesti vuorokaudessa tuottaa samankaltaisen AUC_{24:n} oraaliliuos- ja tablettiannosmuodoilla.

Lamivudiinin kokonaisyötyosuus (noin 58–66 %) oli matalampi ja vaihtelevampi alle 12-vuotiailla pediatriasilla potilailla. Tableteilla tehdyt pediatriset farmakokineettiset tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että saman kokonaisvuorokausiannoksen annostelu kerran tai kahdesti vuorokaudessa tuottaa samankaltaisen AUC_{24:n}.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän vaikutuksista eläimiin ei ole tutkimustietoa lukuun ottamatta tietoja negatiivisesta *in vivo* rotan mikronukleustestistä.

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Abakaviiri ja lamivudiini eivät olleet mutageenisia bakteeritesteissä, mutta kuten muutkin nukleosidianalogit, ne estävät solujen DNA-replikaatiota *in vitro* nisäkästutkimuksissa, kuten hiiren lymfomakokeessa. Tulokset lamivudiinin ja abakaviirin yhdistelmän *in vivo* rotan mikronukleustestistä olivat negatiiviset.

Lamivudiini ei ole ollut genotoksinen *in vivo* tutkimuksissa, joissa pitoisuudet plasmassa olivat 40-50-kertaisia hoidollisiin pitoisuuksiin verrattuna. Abakaviirilla on jossain määrin potentiaalia aiheuttaa kromosomivaurioita sekä *in vitro* että *in vivo* korkeilla tutkimuspitoisuuksilla.

Abakaviirin ja lamivudiinin yhdistelmän karsinogeenista potentiaalia ei ole tutkittu. Rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaisissa tutkimuksissa lamivudiinilla ei ollut karsinogeenisia vaikutuksia. Hiirillä ja rotilla tehty, suun kautta annosteltua abakaviiria koskevat karsinogeenisuustutkimukset osoittivat malignien ja ei-malignien kasvainten ilmaantuvuuden lisääntymistä. Maligneja kasvaimia oli molempien eläinlajien urosten esinahkarauhasessa ja naaraiden häpykielirauhasessa sekä urosrottien kilpirauhasessa ja naarasrottien maksassa, virtsarakossa, imusolmukkeissa ja ihonalaisessa kerroksessa.

Suurin osa näistä kasvaimista oli korkeinta abakaviiriannosta saaneilla hiirillä (330 mg/kg/vrk) ja rotilla (600 mg/kg/vrk). Poikkeuksena oli esinahkarauhasen kasvain, jossa annos hiirille oli 110 mg/kg/vrk. Systemiset altistukset, joilla hiirissä ja rotissa ei esiintynyt kasvaimia, olivat 3- ja 7-kertaiset verrattuna ihmisten systeemiseen altistukseen hoidon aikana. Vaikka näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä, nämä tiedot viittaavat siihen, että karsinogeenisuusriski ihmisille on pienempi kuin mahdollinen kliininen hyöty.

Toistuvien annosten toksikologia

Toksikologisissa tutkimuksissa abakaviirin havaittiin lisäävän rottien ja apinoiden maksan painoa. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä. Kliinisistä tutkimuksista saatu tieto ei osoita, että abakaviiri olisi maksatoksinen. Ihmisellä ei myöskään ole havaittu abakaviirin indusoivan omaa metaboliaansa eikä muiden maksan kautta metaboloituvien lääkkeiden metabolian induktiota.

Hiiren ja rotan sydämissä havaittiin lievää lihasrappeumaa kahden vuoden abakaviiriannostuksen jälkeen. Systemiset altistukset olivat 7–24-kertaisia verrattuna ihmisten odotettuihin altistuksiin. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty.

Lisääntymistoksikologia

Eläimillä tehty lisääntymistoksikologiset tutkimukset osoittavat, että lamivudiini ja abakaviiri läpäisevät istukan.

Lamivudiini ei ollut teratogeeninen eläinkokeissa, mutta oli viitteitä siitä, että se lisäisi varhaisia alkiokuolemia kaneilla suhteellisen vähäisillä systeemisillä altistuksilla, jotka ovat verrattavissa ihmisen altistuksiin. Vastaavaa vaikutusta ei havaittu rotilla edes suurilla systeemisillä altistuksilla.

Abakaviiri aiheutti kehittyville alkioille ja sikiöille toksisia vaikutuksia rotilla mutta ei kaneilla. Havaittuja vaikutuksia olivat sikiön alentunut paino, sikiön turvotus, luustomuutosten ja -epämuodostumien lisääntyminen, varhaisten sikiökuolemien ja kuolleena syntyneiden määrien lisääntyminen. Tästä alkio/sikiötoksisuudesta johtuen abakaviirin teratogeenisista ominaisuuksista ei voida tehdä johtopäätöksiä.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin
magnesiumstearaatti
mikrokiteinen selluloosa
natriumtärkkelysglykolaatti

Tabletin kalvopäällys
Opadry oranssi YS-1-13065-A, joka sisältää:
hypromelloosi
titaanidioksidi
makrogoli 400
polysorbaatti 80
paraoranssi (E110)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

30 tablettia läpinäkymättömissä valkoisissa lapsiturvallisissa (PVC/PVDC-alumiini/paperi) läpipainopakkauksissa.
Kerrannaispakkaus, jossa on 90 (3 x 30 tabletin pakkausta) tablettia läpinäkymättömissä valkoisissa lapsiturvallisissa (PVC/PVDC-alumiini/paperi) läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.12.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17.11.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

GlaxoWellcome S.A.
Avenida de Extremadura 3
09400 Aranda de Duero Burgos
Espanja

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Abakaviiria (ABC) sisältävien valmisteiden (Ziagen, Kivexa ja Trizivir) EU RMP sisältää seuraavan riskinhallintasuunnitelman koskien abakaviirin aiheuttamaa yliherkkyysoireita (HSR), joka on merkittävä tunnistettu riski:

Turvahuoli	ABC yliherkkyys (mukaan lukien vähentynyt kliininen valvonta ABC HRS:n varalta HLA-B*5701-testauksen jälkeen)
Rutiininomaiset toimenpiteet riskin minimoimiseksi	EU valmisteyhteenvedossa on esitetty yksityiskohtaiset tiedot ja neuvot, jotka liittyvät ABC yliherkkyysoireisiin.
Lisätoimenpiteet riskin minimoimiseksi	Tavoite ja perusteet: Lisääntynyt ymmärrys ja tietoisuus koskien ABC yliherkkyysoireita
	Ehdotetut toimenpiteet: ABC yliherkkyysoireita koskevan ajantasaisen koulutusmateriaalin toimittaminen terveydenhuollon

	ammattilaisille niissä maissa, joissa myyntiluvan haltijalla on myyntilupa abakaviirille
	Käytettävät kriteerit riskinminimoitointimenpiteiden onnistumisen arvioimiseksi: Myyntiluvan haltija valvoo koulutusohjelman implementointia tarkastuksilla
	Ehdotettu arviointijakso: Materiaali tarkistetaan vuosittain

ABC HSR koulutusohjelma on ollut käytössä ensimmäisen abakaviiria ainoana aineena sisältävän lääkevalmisteen, ZIAGENin, hyväksymisestä lähtien (Yhdysvallat joulukuun 1998, EU heinäkuun 1999).

Koulutusmateriaalin keskeiset elementit, joiden tarkoitus on lisätä ymmärrystä ja tietoisuutta ABC yliherkkyysoireista, sekä käsitellä laajemmin tietoja, jotka sisältyvät EU:n alueella hyväksytyyn valmisteyhteenvetoon:

1. Abakaviiriyliherkkyysoireiden toteaminen

Merkittävimmät abakaviiriyliherkkyysoireiden oireet ovat kuume (~80 %), ihottuma (~70 %), ruoansulatuskanavan oireet (>50 %) kuten pahoinvointi, vatsakipu, oksentelu ja ripuli, yleinen huonovointisuus, väsymys ja päänsärky (~50 %) ja muut oireet (~30 %) kuten hengitystie-, limakalvo- ja lihas/luusto-oireet.

Yllä mainitun perusteella potilaita on neuvottava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, joka päättää onko heidän lopetettava abakaviirin ottaminen:

- jos heillä on ihottumaa TAI
- jos heille kehittyy 1 tai useampi oire vähintään kahdesta seuraavista ryhmistä:
 - kuume
 - hengenahdistus, kurkkukipu tai yskä
 - pahoinvointi tai oksentelu tai ripuli tai vatsakipu
 - äärimmäinen väsymys tai kipuilu tai yleinen huonovointisuus

2. Farmakogeeninen testaus

HLA-B*5701 on ainoa tunnistettu farmakogeeninen markkeri, joka johdonmukaisesti liittyy ABC yliherkkyysoireiden kliiniseen diagnoosiin. On kuitenkin potilaita, joilla epäillään ABC yliherkkyysoireita, vaikka heillä ei välttämättä ole HLA-B*5701-alleelia.

Ennen abakaviirihoidon aloittamista, kliinikon tulee seuloa HLA-B*5701. HLA-B*5701 status on aina kirjattava ja selitettävä potilaalle ennen hoidon aloittamista. Kliinisen päätöksenteon tulee perustua epäilyä abakaviiriyliherkkyyttä koskevaan kliiniseen diagnoosiin. HLA-B*5701-testaus abakaviiriyliherkkyyden toteamiseksi ei voi koskaan korvata asianmukaista kliinistä valppautta ja potilaan hoitoa niiden henkilöiden kohdalla, jotka saavat abakaviiria. Jos ABC yliherkkyyttä ei voida sulkea pois kliinisin perustein, abakaviirin käyttö on keskeytettävä pysyvästi eikä sitä saa aloittaa uudelleen huolimatta HLA-B*5701-testin tuloksesta. Seulontaa suositellaan myös ennen abakaviirihoidon uudelleen aloittamista potilaille, joiden HLA-B*5701 status on tuntematon ja jotka ovat aiemmin sietäneet abakaviiria.

3. Abakaviiriyliherkkyysoireiden hoito

HLA-B*5701 statuksesta riippumatta abakaviirihoito on lopetettava heti potilailla, joilla on todettu yliherkkyysoireet. Oireet voivat ilmaantua milloin tahansa abakaviirihoidon aikana, mutta tavallisesti ne ilmenevät 6 ensimmäisen hoitoviikon aikana. Abakaviirihoidon lopettamisen viivästyminen yliherkkyysoireiden puhjettua saattaa johtaa välittömään ja hengenvaaralliseen reaktioon. Abakaviirihoidon lopettamisen jälkeen, reaktion aiheuttamat oireet on hoidettava paikallisen hoitokäytännön mukaisesti. Uudelleenaltistaminen voi aiheuttaa nopeamman ja vaikeamman reaktion, joka voi olla hengenvaarallinen, minkä vuoksi uudelleenaltistaminen on vasta-aiheinen.

4. Yliherkkyysoireiden oireiden selostukset

Koulutusmateriaali sisältää kolme esimerkkitaustaselostusta, joissa havainnollistetaan erilaisia kliinisiä skenaarioita ja niiden hoitoa.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO (LÄPIPAINOPAKKAUS)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kivexa 600 mg/300 mg kalvopäällysteiset tabletit
abakaviiri/lamivudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää abakaviirisulfaattia vastaten 600 mg abakaviiria ja 300 mg lamivudiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää paraoranssia (E110), ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Irrota oheinen varoituskortti, siinä on tärkeää turvallisuutta koskevaa tietoa.

VAROITUS! Ota HETI yhteyttä lääkäriin, jos saat yliherkkyyteen viittaavia oireita.

”Vedä tästä”

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/298/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

kivexa

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**Päällysnimilippu (jossa on "blue box") 90 tabletin pakkaukseen,
3 x 30 kalvopäällysteistä tablettia, jotka on pakattu läpinäkyvään muoviin**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kivexa 600 mg/300 mg kalvopäällysteiset tabletit
abakaviiri/lamivudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää abakaviirisulfaattia vastaten 600 mg abakaviiria ja 300 mg lamivudiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää paraoranssia (E110), ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kerrannaispakkaus, 90 (3 pakkausta, joissa 30 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

VAROITUS! Ota HETI yhteyttä lääkäriin, jos saat yliherkkyyteen viittaavia oireita.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/298/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**90 tabletin kerrannaispakkaukset (3 x 30 kalvopäällysteistä tablettia) - ilman "blue boxia"
ULKOPAKKAUS (LÄPIPAINOPAKKAUS)
30 TABLETTIA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kivexa 600 mg/300 mg kalvopäällysteiset tabletit
abakaviiri/lamivudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää abakaviirisulfaattia vastaten 600 mg abakaviiria ja 300 mg lamivudiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää paraoranssia (E110), ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
Osa kerrannaispakkausta. Ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Irrota oheinen varoituskortti, siinä on tärkeää turvallisuutta koskevaa tietoa.

VAROITUS! Ota HETI yhteyttä lääkäriin, jos saat yliherkkyyteen viittaavia oireita.

”Vedä tästä”

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Alankomaat

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

kivexa

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kivexa 600 mg/300 mg tabletit
abakaviiri/lamivudiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

ViiV Healthcare BV

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

KIVEXA TABLETIT, VAROITUSKORTTI

SIVU 1

TÄRKEÄÄ – VAROITUSKORTTI
Kivexa (abakaviiri/lamivudiini) tabletit
Pidä kortti aina mukana

Koska Kivexa sisältää abakaviiria, jotkut Kivexaa käyttävät potilaat voivat saada yliherkkyysoireita (vakavan allergisen reaktion), joka **voi olla hengenvaarallinen**, jos Kivexa-hoitoa jatketaan. **OTA HETI YHTEYTTÄ LÄÄKÄRIIN, joka kertoo sinulle onko sinun lopetettava Kivexan ottaminen, jos:**

- 1) **saat ihottumaa TAI**
- 2) **sinulla on yksi tai useampia oireita vähintään KAHDESTA seuraavasta ryhmästä:**
 - kuumetta
 - hengenhädistys, kurkkukipu tai yskä
 - pahoinvointi tai oksentelu tai ripuli tai vatsakivut
 - voimakas väsymys tai särky tai yleinen sairauden tunne.

Jos olet lopettanut Kivexa-hoidon yliherkkyysoireiden vuoksi, **ÄLÄ KOSKAAN OTA** Kivexaa tai muuta abakaviiria sisältävää lääkettä (esim. Ziagenia, Triumeqia tai Triziviria) uudestaan, koska jo **muutamassa tunnissa** verenpaineesi voi laskea hengenvaarallisen alaksi tai voit kuolla.

(ks. kortin kääntöpuoli)

SIVU 2

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos saat Kivexasta yliherkkyysoireita. Kirjoita alle lääkärin yhteystiedot:

Lääkärin nimi: puh.:

Jos oma lääkäri ei ole tavoitettavissa, kysy kiireellisesti neuvoa joltain muulta lääkäriltä (esim. lähimmän sairaalan ensiavusta).

Halutessasi yleistä Kivexaa koskevaa tietoa, ota yhteyttä: [Myyntiluvanhaltijan paikallisen edustajan nimi ja puhelinnumero lisätään tähän]

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Kivexa 600 mg/300 mg kalvopäällysteiset tabletit abakaviiri/lamivudiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

TÄRKEÄÄ – yliherkkyysoireet

Kivexa sisältää abakaviiria (jota on vaikuttavana aineena myös **Trizivir-**, **Triumeq-** ja **Ziagen-** nimisissä lääkkeissä). Jotkut abakaviiria ottavat voivat saada **yliherkkyysoireen** (vakavan allergisen reaktion), joka voi olla hengenvaarallinen, jos he jatkavat abakaviiria sisältävien valmisteiden ottamista.

Lue huolella otsikon "Yliherkkyysoireet" alla oleva laatikoitu tieto kohdassa 4.

Kivexa-pakkaus sisältää **varoituskortin**, jolla muistutetaan sinua ja hoitohenkilökuntaa abakaviiriyliherkkyydestä. **Irrota kortti ja pidä se aina mukana.**

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Kivexa on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Kivexaa
3. Miten Kivexaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Kivexan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Kivexa on ja mihin sitä käytetään

Kivexaa käytetään HIV-infektioiden hoitoon aikuisille, nuorille ja vähintään 25 kg painaville lapsille.

Kivexa sisältää kahta HIV:n hoitoon käytettävää vaikuttavaa ainetta: abakaviiria ja lamivudiinia. Nämä ovat *nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymin estäjiksi* (englanninkielinen lyhenne *NRTI*) kutsuttuja antiretroviruslääkkeitä.

Kivexa ei paranna HIV-infektiota kokonaan; se vähentää virusten määrää kehossa ja pitää niiden määrän pienenä. Se myös lisää CD4-solujen määrää. CD4-solut ovat valkosoluja, jotka edesauttavat kehon kykyä torjua infektioita.

Kivexa ei vaikuta kaikkiin samalla tavalla. Lääkäri seuraa hoidon tehokkuutta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Kivexaa

Älä ota Kivexaa:

- **jos olet allerginen (yliherkkä)** abakaviirille (tai jollekin muulle abakaviiria sisältävälle lääkkeelle - kuten **Trizivirille, Triumeqille** tai **Ziagenille**), lamivudiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Lue huolella kaikki yliherkkyysoireita koskeva tieto kohdassa 4.

Tarkista lääkäriltä, jos arvelet tämän koskevan sinua. Älä ota Kivexaa.

Ole erityisen varovainen Kivexan suhteen

Jotkut Kivexaa tai muita HIV-yhdistelmähoitoja saavat ovat muita alttiimpia vakaville haittavaikutuksille. Huomioi, että riski voi olla suurempi:

- jos sinulla on **keskivaikea tai vaikea maksasairaus**
- jos sinulla on joskus ollut jokin **maksasairaus**, mukaan lukien hepatiitti B tai C (jos sinulla on hepatiitti B -infektio, älä lopeta Kivexan ottoa ilman lääkärin kehoitusta, koska hepatiitti voi uusiutua)

- jos olet vakavasti **ylipainoinen** (erityisesti, jos olet nainen)

- jos sinulla on **munuaisvaivoja**

Keskustele lääkärin kanssa ennen Kivexan käyttöä, jos jokin ylläolevista koskee sinua.

Sinun voi olla tarpeen käydä muita useammin tarkastuksissa ja verikokeissa lääkityksen aikana.

Ks. lisätietoja kohdasta 4.

Abakaviiriyliherkkyysoireet

Myös potilaat, joilla ei ole HLA-B*5701-geeniä, voivat saada **yliherkkyysoireita** (vakavan allergisen reaktion).

Lue huolella kaikki yliherkkyysoireita koskeva tieto kohdasta 4.

Sydänkohtausvaara

Ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että abakaviiri saattaa lisätä riskiä saada sydänkohtaus.

Kerro lääkärille, jos sinulla on sydänvaivoja, jos tupakoit tai jos sinulla on jokin sairaus, joka voi lisätä sydänsairauden riskiä, kuten korkea verenpaine tai diabetes. Älä lopeta Kivexan ottoa ellei lääkäri neuvo sinua tekemään niin.

Tarkkaile tärkeitä oireita

Joillekin HIV-lääkkeitä ottaville potilaille voi kehittyä muita terveydellisiä ongelmia, vakaviakin.

Sinun pitää tietää, mitä merkkejä ja oireita on syytä tarkkailla Kivexa-hoidon aikana.

Lue kohta "Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoitojen haittavaikutukset" tämän selosteen kohdasta 4.

Suojaa muita ihmisiä

HIV-infektio tarttuu seksuaalisessa kontaktissa HI-virusta kantavan henkilön kanssa tai HIV-tartunnan saaneen henkilön verestä (esimerkiksi, jos käytetään samaa injektioneulaa). Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas antiretroviraalilääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

Muut lääkevalmisteet ja Kivexa

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös rohdosvalmisteita ja lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Muista kertoa lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos aloitat jonkin uuden lääkkeen käytön Kivexa-hoidon aikana.

Näitä lääkkeitä ei pidä ottaa Kivexan kanssa:

- emtritsitabiini, joka on **HIV-lääke**
- muut lamivudiinia sisältävät lääkkeet, joita käytetään **HIV-** tai **hepatiitti B -infektioiden** hoitoon

- korkeat annokset **trimetopriimi-sulfametoksatsolihdistelmää**, joka on antibiootti
- kladribiini (käytetään **karvasoluleukemian** hoitoon).

Kerro lääkärille, jos saat jotain yllämainituista lääkkeistä.

Joillakin lääkkeillä on yhteisvaikutuksia Kivexan kanssa

Näitä lääkkeitä ovat mm.:

- **fenytoiini**, joka on **epilepsialääke**.
Kerro lääkärille, jos otat fenytoiinia. Lääkäri voi seurata tilaasi tavallista tarkemmin Kivexa-hoidon aikana.
- **metadoni**, jota käytetään **heroiinin korvaushoitona**. Abakaviiri nopeuttaa metadonin poistumista elimistöstä. Jos käytät metadonia, tilaasi seurataan vieroitusoireiden havaitsemiseksi. Metadoniannosta voidaan joutua muuttamaan.
Kerro lääkärille, jos käytät metadonia.
- säännöllisesti käytettävät **sorbitolia ja muita sokerialkoholeja** (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli tai maltitoli) sisältävät lääkkeet (usein nesteitä)
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotain yllämainituista lääkkeistä.

Raskaus

Kivexaa ei suositella käytettäväksi raskauden aikana. Kivexa ja sen kaltaiset lääkkeet voivat aiheuttaa haittavaikutuksia syntymättömille lapsille.

Jos olet ottanut Kivexaa raskauden aikana, lääkäri saattaa määrätä verikokeita sekä muita diagnostisia kokeita otettavaksi säännöllisesti lapsesi kehityksen seuraamiseksi. Lasten, joiden äidit ovat ottaneet nukleosidikäänteiskopioijaentsyymiä estäjiä raskauden aikana, saama hyöty lääkityksestä HIV:n tarttumisen estämiseksi on suurempi kuin lääkityksen haittavaikutukset.

Imetys

HIV-positiivisten naisten ei pidä imettää, koska HIV-infektio voi tarttua äidinmaidon mukana lapseen. Pieni määrä Kivexan sisältämiä aineita voi myös erittyä rintamaitoon.

Jos imetät tai suunnittelet imettäväsi:

Keskustele asiasta heti lääkärin kanssa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Kivexa voi aiheuttaa haittavaikutuksia, jotka saattavat vaikuttaa kykyysi ajaa autoa tai käyttää koneita.

Keskustele lääkärin kanssa kyvystäsi ajaa autoa tai käyttää koneita Kivexa-hoidon aikana.

Tärkeää tietoa Kivexan sisältämistä aineista

Kivexa sisältää paraoranssi-nimistä (E110) väriainetta, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita joillekin ihmisille.

3. Miten Kivexaa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun Kivexa-annos aikuisille, nuorille ja vähintään 25 kg painaville lapsille on yksi tabletti kerran vuorokaudessa.

Niele tabletit kokonaisina veden kanssa. Kivexa voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Pidä säännöllisesti yhteyttä lääkäriin

Kivexa auttaa pitämään tautisi hallinnassa. Sinun on otettava sitä joka päivä, jotta tautisi ei pahene. Voit silti saada muita tulehduksia ja HIV-infektioon liittyviä sairauksia.

Pidä yhteyttä lääkäriin, äläkä lopeta Kivexan ottamista ilman lääkärin kehotusta.

Jos otat enemmän Kivexaa kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liikaa Kivexaa, kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle tai ota yhteys lähimmän sairaalan poliklinikkaan saadaksesi lisää ohjeita.

Jos unohtat ottaa Kivexaa

Jos unohtat ottaa annoksen, ota se niin pian kuin muistat. Jatka sen jälkeen hoitoa kuten aikaisemmin. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

On tärkeää ottaa Kivexaa säännöllisesti, koska jos otat sitä epäsäännöllisin välein, yliherkkyysoireiden todennäköisyys voi kasvaa.

Jos olet lopettanut Kivexan oton

Jos olet lopettanut Kivexan oton mistä tahansa syystä - varsinkin siitä syystä, että koet saaneesi haittavaikutuksia tai siksi että sinulla on muita sairauksia:

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin alat ottaa lääkettä uudestaan. Lääkäri tarkistaa, liittyivätkö oireesi yliherkkyysoireisiin. Jos lääkäri on sitä mieltä, että ne ovat voineet liittyä siihen, **sinua kielletään koskaan enää ottamasta Kivexaa tai muuta abakaviiria sisältävää lääkettä (esim. Triziviriä, Triumeqia tai Ziagenia).** On tärkeää, että noudatat tätä ohjetta.

Jos lääkäri sanoo, että voit aloittaa Kivexa-hoidon uudestaan, voi olla, että sinua pyydetään ottamaan ensimmäiset annokset paikassa, jossa on tarvittaessa saatavissa lääketieteellistä apua.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kun hoidetaan HIV-infektiota, voi olla vaikea sanoa johtuvatko oireet Kivexasta, muista samanaikaisesti otetuista lääkkeistä vai itse HIV-taudista. **Tästä syystä on erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille kaikista terveydessäsi tapahtuvista muutoksista.**

Myös potilaat, joilla ei ole HLA-B*5701-geeniä, voivat saada **yliherkkyysoireiden** (vakavan allergisen reaktion), jota kuvataan tässä pakkausselosteessa laatikossa, jonka otsikkona on "Yliherkkyysoireet".

On hyvin tärkeää, että luet ja ymmärrät tätä vakavaa reaktiota koskevan tiedon.

Alla lueteltujen Kivexan haittavaikutusten lisäksi HIV-yhdistelmähoidon aikana voi kehittyä muitakin tiloja.

On tärkeää lukea toisaalla tässä selosteessa oleva tieto kohdasta "Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoidon haittavaikutukset".

Yliherkkyysoireet

Kivexa sisältää abakaviiria (jota on vaikuttavana aineena myös esim. **Trizivir-, Triumeq- ja Ziagen-**nimisissä lääkkeissä). Abakaviiri voi aiheuttaa vakavan allergisen reaktion, joka tunnetaan yliherkkyysoireidenä. Näitä yliherkkyysoireitä on havaittu useammin abakaviiria sisältäviä lääkkeitä käyttävillä henkilöillä.

Kuka saa näitä reaktioita?

Kuka tahansa Kivexaa saava potilas voi saada abakaviirista yliherkkyyssreaktion, joka voi olla hengenvaarallinen, jos Kivexa-hoitoa jatketaan.

Henkilöillä, joilla on **HLA-B*5701**:ksi kutsuttu geeni on suurempi todennäköisyys saada yliherkkyyssreaktio (mutta voit saada reaktion, vaikka sinulla ei olisi tätä geeniä). Sinulta pitäisi olla tarkistettu geenitestillä, onko sinulla tämä geeni jo ennen kuin hoito on aloitettu. **Jos tiedät, että sinulla on tämä geeni, kerro tästä lääkärillesi ennen kuin otat Kivexaa.**

Noin 3–4 sadasta kliinisessä lääketutkimuksessa abakaviiria saaneesta potilaasta, jolla ei ollut HLA-B*5701-geeniä, sai yliherkkyyssreaktion.

Millaisia reaktion oireet ovat?

Yleisimpiä oireita ovat:

- **kuume ja ihottuma.**

Muita yleisiä oireita ovat:

- pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakivut, voimakas väsymys.

Muita oireita ovat mm.:

Nivel- tai lihaskivut, kaulan alueen turpoaminen, hengenahdistus, kurkkukipu, yskä, satunnaiset päänsäryt, silmätulehdukset (konjunktiviitti), haavaumat suussa, matala verenpaine, käsien tai jalkojen kihelmöinti tai puutuminen.

Koska näitä yliherkkyyssreaktioita tapahtuu?

Yliherkkyyssreaktio voi alkaa koska tahansa Kivexa-hoidon aikana, mutta ne ovat todennäköisempiä kuuden ensimmäisen hoitoviikon aikana.

Ota heti yhteys lääkäriin:

1 jos saat ihottumaa TAI

2 jos saat oireita vähintään kahdesta seuraavasta oireryhmästä:

- kuume
- hengenahdistus, kurkkukipu tai yskä
- pahoinvointi tai oksentelu, ripuli tai vatsakivut
- voimakas väsymys tai särky tai yleinen sairauden tunne.

Lääkäri voi kehottaa sinua lopettamaan Kivexa-hoidon.

Jos olet lopettanut Kivexan oton

Jos olet lopettanut Kivexan oton yliherkkyyssreaktion vuoksi, **et saa KOSKAAN ENÄÄ ottaa Kivexaa tai muita abakaviiria sisältäviä lääkkeitä (esim. Triziviriä, Triumeqia tai Ziagenia).** Jos otat, verenpaineesi voi laskea vaarallisen alas jo tuntien sisällä ja tämä voi johtaa kuolemaan.

Jos olet lopettanut Kivexan käytön mistä syystä tahansa - varsinkin, koska koit, että sait haittavaikutuksia tai koska sinulla oli muita sairauksia:

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat hoidon uudestaan. Lääkäri tarkistaa liittyivätkö oireesi yliherkkyyssreaktioon. Jos lääkäri on sitä mieltä, että ne ovat voineet olla yliherkkyyssreaktion oireita, **sinua kielletään koskaan ottamasta Kivexaa tai muita abakaviiria sisältäviä lääkkeitä (esim. Triziviriä, Triumeqia tai Ziagenia) uudestaan.** On tärkeää, että noudatat tätä ohjetta.

Joskus henkilöt, joilla on ollut vain yksi varoituskortin oireista ennen hoidon lopettamista ja jotka ovat aloittaneet abakaviirihoidon uudestaan, ovat saaneet yliherkkyyssreaktion.

Erittäin harvoin myös sellaiset henkilöt, jotka ovat aiemmin ottaneet abakaviiria sisältäviä lääkkeitä

ilman yliherkkyysoireita, ovat saaneet yliherkkyysoireita, kun he ovat aloittaneet näiden lääkkeiden oton uudestaan.

Jos lääkäri on sitä mieltä, että voit aloittaa Kivexa-hoidon uudestaan, voi olla, että sinua pyydetään ottamaan ensimmäiset annokset paikassa, jossa on tarvittaessa saatavana lääketieteellistä apua.

Jos olet yliherkkä Kivexalle, palauta kaikki käyttämättömät Kivexa-tabletit hävitettäväksi turvallisesti. Kysy ohjeita lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Kivexa-pakkaus sisältää **varoituskortin**, jolla muistutetaan sinua ja hoitohenkilökuntaa yliherkkyysoireista. **Irrota tämä kortti ja pidä se aina mukana.**

Yleiset häiritsevät vaikutukset

Näitä voi olla **enintään yhdellä kymmenestä:**

- yliherkkyysoire
- päänsärky
- oksentelu
- pahoinvointi
- ripuli
- mahakivut
- ruokahaluttomuus
- väsymys, voimattomuus
- kuume
- yleinen huononolon tunne
- univaikeudet
- lihaskivut ja -vaivat
- nivelkivut
- yskä
- nenän ärsytys tai valuminen
- ihottuma
- hiusten lähtö.

Melko harvinaiset häiritsevät vaikutukset

Näitä voi olla **enintään yhdellä sadasta** ja ne voivat tulla esiin verikokeissa:

- alhainen veren punasolujen määrä (*anemia*) tai alhainen valkosolujen määrä (*neutropenia*)
- maksaentsyymiarvojen nousu
- veren hyytymisen kannalta tärkeiden verisolujen määrän lasku (*trombosytopenia*).

Harvinaiset häiritsevät vaikutukset

Näitä voi olla **enintään yhdellä tuhannesta:**

- maksan häiriöt, kuten keltaisuus, suurentunut maksa, rasvamaksa, maksatulehdus (*hepatiitti*)
- haimatulehdus (*pankreatiitti*)
- lihaskudoksen hajoaminen.

Harvinaisia verikokeissa havaittavia häiritsevät vaikutuksia ovat:

- *amylaasiksi* kutsutun entsyymin määrän lisääntyminen.

Hyvin harvinaiset häiritsevät vaikutukset

Näitä voi olla **enintään yhdellä kymmenestä tuhannesta:**

- tunnottomuus, pistelevä tunne ihossa (puutuminen)
- heikkouden tunne raajoissa
- ihottuma, joka voi muodostaa rakkuloita ja näyttää pieniltä maalitauluilta (keskellä tumma läikkä, jonka ympärillä vaaleampi alue ja reunoilla tumma rinki) (*erythema multiforme*)
- laajalle levinnyt ihottuma, jossa on rakkuloita ja jossa iho kuoriutuu, erityisesti suun, nenän

silmien ja sukupuolielinten alueelta (*Stevens–Johnsonin oireyhtymä*) ja vielä vaikeampi muoto ihottumaa, jossa ihoa kuoriutuu yli 30 %:lla kehon alueesta (*toksinen epidermaalinen nekrolyysi*)

- maitohapposidoosi (liikaa maitohappoa veressä).

Jos havaitset tällaisia oireita, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Hyvin harvinainen verikokeissa havaittava haittavaikutus:

- luuytimen kyvyttömyys tuottaa uusia veren punasoluja (*puhdas punasoluaplasia*).

Jos saat näitä haittavaikutuksia

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa tai kokemasi haittavaikutus on vaikea tai hankala, **kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.**

Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoidon haittavaikutukset

Yhdistelmähoito, kuten Kivexa, voi aiheuttaa muita tautitiloja HIV-hoidon aikana.

Infektion ja tulehduksen oireet

Vanhat infektiot voivat uusiutua

Henkilöillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS) on heikko immuunijärjestelmä ja heidän todennäköisyytensä saada vakavia infektiota (*opportunistisia infektiota*) on muita suurempi.

Tällaiset infektiot ovat voineet olla ”hiljaisina” ja heikko immuunijärjestelmä ei ole havainnut niitä ennen hoidon aloittamista. Hoidon aloittamisen jälkeen immuunijärjestelmä vahvistuu ja saattaa hyökätä näiden infektioiden kimppuun, mikä voi aiheuttaa infektion tai tulehduksen oireita. Oireita ovat yleensä **kuume** ja joitakin seuraavista:

- päänsärky
- vatsakipu
- hengitysvaikeudet.

Harvinaisissa tapauksissa immuunijärjestelmä voi vahvistuessaan hyökätä myös terveitä kudoksia vastaan (*autoimmuunisairaudet*). Autoimmuunisairauksien oireet voivat ilmetä useita kuukausia HIV-infektion hoidon aloittamisen jälkeen. Oireita voivat olla:

- sydämentykytys (nopea tai epäsäännöllinen syke) tai vapina
- yliaktiivisuus (liiallinen levottomuus tai liikehdintä)
- käsistä tai jaloista alkavaa heikkoutta, joka etenee kohti vartaloa.

Jos saat infektion tai tulehduksen **oireita** tai huomaat jonkin yllämainituista oireista:

→ **Kerro heti lääkärille.** Älä ota muita lääkkeitä infektion hoitoon ilman lääkärin ohjeita.

Sinulla voi olla luusto-ongelmia

Joillekin HIV-yhdistelmähoitoa saaville henkilöille kehittyy *osteonekroosiksi* kutsuttu tila. Tällöin osa luukudoksesta kuolee koska luuston verenkierto on heikentynyt. Tämä tila on todennäköisempi henkilöillä:

- jotka ovat saaneet yhdistelmähoitoa pitkään
- jotka saavat myös kortikosteroideiksi kutsuttuja lääkkeitä tulehdusten hoitoon
- jotka käyttävät alkoholia
- joilla on hyvin heikko puolustusjärjestelmä
- jotka ovat ylipainoisia.

Osteonekroosin oireita ovat:

- nivelten jäykkyys
- säröt ja kivut (erityisesti lonkan, polvien tai hartioiden)
- liikkumisen vaikeus.

Jos havaitset jonkun yllämainituista oireista:

Kerro asiasta lääkärille.

Haettavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haettavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haettavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haettavaikutuksista myös suoraan **Liitteessä V** luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta*. Ilmoittamalla haettavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Kivexan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Kivexa sisältää

Yhdessä Kivexa kalvopäällysteisessä tabletissa on vaikuttavina aineina 600 mg abakaviiria sulfaattina ja 300 mg lamivudiinia.

Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti ja magnesiumstearaatti tabletin ytimessä. Tabletin kalvopäällyksessä on Opadry oranssi YS-1-13065-A-nimistä ainetta, joka sisältää hypromelloosia, titaanidioksidia, makrogoli 400:aa, polysorbaatti 80:a ja paraoranssia (E110).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Kivexa kalvopäällysteisissä tableteissa on kaiverrus GS FC2 toisella puolella. Ne ovat oranssin värisiä ja kapselin mallisia. Niitä on saatavana 30 tabletin läpipainopakkauksissa ja kerrannaisläpipainopakkauksissa, joissa on 90 (3 x 30) tablettia.

Myyntiluvan haltija

ViiV Healthcare BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist Alankomaat

Valmistaja

GlaxoWellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero Burgos, Espanja

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 39 70 00

gskcyprus@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

ViiV Healthcare UK Limited

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.