

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

Kivexa 600 mg/300 mg filmom obložene tablete

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg abakavira (u obliku abakavirsulfata) i 300 mg lamivudina.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna 600 mg/300 mg tableta sadrži 1,7 mg sunset yellow FCF (E110) i 2,31 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložena tableta (tableta).

Narančaste filmom obložene tablete oblika kapsule s utisnutom oznakom GS FC2 na jednoj strani.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Kivexa je indicirana za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) u odraslih, adolescenata i djece tjelesne težine od najmanje 25 kg kao dio kombinacijske antiretrovirusne terapije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Prije započinjanja liječenja abakavirom, za svakog bolesnika zaraženog virusom HIV-a, bez obzira na rasno podrijetlo, mora se odrediti je li nositelj alela HLA-B\*5701 (vidjeti dio 4.4). Abakavir se ne smije primijeniti u bolesnika koji su nositelji alela HLA-B\*5701.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Terapiju mora propisati liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcije.

#### Doziranje

*Odrasli, adolescenti i djeca tjelesne težine od najmanje 25 kg*  
Preporučena doza lijeka Kivexa je jedna tableta jedanput na dan.

*Djeca tjelesne težine manje od 25 kg*

Kivexa se ne smije primijeniti u djece tjelesne težine manje od 25 kg jer je kombinacija doza u jednoj tableti fiksna i ne može se smanjiti.

Kivexa je kombinacija fiksnih doza i ne smije se propisivati bolesnicima kojima je potrebno prilagođavanje doze. Postoje odvojeni pripravci lamivudina i abakavira za slučajeve kada je potrebno ukidanje ili prilagođavanje doze jedne od djelatnih tvari. U tim slučajevima liječnik mora proučiti individualne sažetke opisa svojstava lijeka za te lijekove.

## Posebne populacije

### *Starije osobe*

Trenutno nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za bolesnike starije od 65 godina. Zbog promjena povezanih s dobi, poput smanjenja bubrežne funkcije i promjena hematoloških parametara, preporučuje se poseban oprez u ovoj dobnoj skupini.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Ne preporučuje se primjena lijeka Kivexa u bolesnika s klirensom kreatinina < 30 ml/min (vidjeti dio 5.2). Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Međutim, izloženost lamivudinu je značajno povećana u bolesnika s klirensom kreatinina < 50 ml/min (vidjeti dio 4.4).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Abakavir se metabolizira primarno u jetri. Nema kliničkih podataka za bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre, stoga se ne preporučuje primjena lijeka Kivexa osim ako se procijeni da je neophodna. Bolesnike s blagim oštećenjem funkcije jetre koji koriste abakavir (Child-Pugh rezultat 5-6) potrebno je pažljivo pratiti, uključujući praćenje razine abakavira u plazmi, ako je moguće (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Kivexa u djece tjelesne težine manje od 25 kg nisu još ustanovljene.

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1. i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

## Način primjene

Peroralna primjena.

Kivexa se može uzimati s hranom ili bez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Vidjeti dijelove 4.4 i 4.8.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

U ovom poglavlju navedena su posebna upozorenja i mjere opreza koje se odnose na abakavir i lamivudin. Nema dodatnih mjera opreza i upozorenja relevantnih za lijek Kivexa.

#### ***Reakcije preosjetljivosti*** (vidjeti također dio 4.8)

Abakavir se povezuje s rizikom od reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8), koje karakteriziraju vrućica i/ili osip praćeni drugim simptomima koji upućuju na zahvaćenost većeg broja organa. Kod primjene abakavira primijećene su reakcije preosjetljivosti. Neke od njih bile su opasne po život, a u rijetkim su slučajevima imale i smrtni ishod ako nisu bile adekvatno zbrinute.

Rizik od pojave reakcija preosjetljivosti na abakavir je visok u bolesnika s pozitivnim nalazom na alel HLA-B\*5701. Međutim, reakcije preosjetljivosti na abakavir prijavljene su s nižom učestalošću i u bolesnika koji nisu nositelji tog alela.

Stoga se uvijek treba pridržavati sljedećih smjernica:

- Status HLA-B\*5701 mora se uvijek dokumentirati prije početka liječenja.

- Liječenje lijekom Kivexa ne smije se nikada započeti u bolesnika s pozitivnim HLA-B\*5701 statusom, niti u bolesnika s negativnim HLA-B\*5701 statusom za koje se sumnja da su imali reakciju preosjetljivosti na abakavir tijekom prethodnog liječenja režimom koji je sadržavao abakavir (npr. Ziagen, Trizivir, Triumeq).
- **Liječenje lijekom Kivexa mora se bez odlaganja prekinuti**, čak i u odsustvu alela HLA-B\*5701, ako se posumnja na reakciju preosjetljivosti. Odgađanje prekida liječenja lijekom Kivexa nakon nastupa preosjetljivosti može uzrokovati trenutačnu i po život opasnu reakciju.
- Nakon prekida liječenja lijekom Kivexa zbog suspektne reakcije preosjetljivosti, **nikada se ne smije ponovno započeti liječenje lijekom Kivexa niti bilo kojim drugim lijekom koji sadrži abakavir** (npr. Ziagen, Trizivir, Triumeq).
- Ponovno uvođenje lijekova koji sadrže abakavir nakon suspektne reakcije preosjetljivosti na abakavir može dovesti do brzog povratka simptoma unutar svega nekoliko sati. Ponovna reakcija obično je još teža nego prvotna, a može uključivati po život opasnu hipotenziju i smrt.
- Kako bi se izbjeglo ponovno uzimanje abakavira, bolesnike koji su imali suspektnu reakciju preosjetljivosti mora se uputiti da zbrinu preostale Kivexa tablete.
- **Klinički opis reakcije preosjetljivosti na abakavir**

Reakcije preosjetljivosti na abakavir temeljito su okarakterizirane tijekom kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka u promet. Simptomi su se obično javljali unutar prvih šest tjedana (medijan vremena do nastupa iznosio je 11 dana) nakon početka liječenja abakavirom, **iako se te reakcije mogu pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja.**

Gotovo sve reakcije preosjetljivosti na abakavir bit će praćene vrućicom i/ili osipom. Drugi znakovi i simptomi primijećeni kao dio reakcija preosjetljivosti na abakavir detaljno su opisani u dijelu 4.8 (Opis odabranih nuspojava), uključujući respiratorne i gastrointestinalne simptome. Važno je napomenuti da takvi simptomi **mogu dovesti do pogrešne dijagnoze reakcije preosjetljivosti kao bolesti dišnog sustava (pneumonije, bronhitisa, faringitisa) ili gastroenteritisa.**

Simptomi povezani s reakcijom preosjetljivosti pogoršavaju se s nastavkom terapije i mogu ugroziti život bolesnika. Ti se simptomi obično povlače nakon prekida liječenja abakavirom.

U rijetkim su slučajevima po život opasne reakcije zabilježene unutar svega nekoliko sati nakon ponovnog uvođenja abakavira u bolesnika koji su liječenje abakavirom prekinuli zbog drugih razloga, a ne zbog simptoma reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8 “Opis odabranih nuspojava”). U tih se bolesnika ponovno liječenje abakavirom smije započeti samo u okruženju u kojem je odmah dostupna liječnička pomoć.

### Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i povišene razine lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

## Pankreatitis

Zabilježen je pankreatitis, ali nije sigurna uzročna povezanost s liječenjem lamivudinom i abakavirom.

### Rizik od izostanka virološkog odgovora

- Liječenje kombinacijom tri nukleozida: Pri kombiniranoj primjeni abakavira i lamivudina s tenofovir dizoproksilfumaratom jedanput na dan, zabilježena je visoka stopa izostanka virološkog odgovora te nastup rezistencije u ranoj fazi liječenja.
- Rizik od izostanka virološkog odgovora može biti viši u liječenju lijekom Kivexa nego u drugim opcijama liječenja (vidjeti dio 5.1).

## Bolest jetre

U bolesnika s ozbiljnom podležećom bolesti jetre nije ustanovljena sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Kivexa. Kivexa se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

U bolesnika koji već boluju od poremećaja funkcije jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, češće su zabilježene abnormalnosti funkcije jetre tijekom kombiniranog antiretrovirusnog liječenja te se takve bolesnike mora pratiti prema uobičajenoj praksi. Ako postoje dokazi o pogoršanju bolesti jetre u tih bolesnika, treba razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja.

### Bolesnici s istodobnom kroničnom infekcijom virusom hepatitisa B ili C

Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji su na kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji imaju povećani rizik od nastupa teških i potencijalno fatalnih nuspojava jetre. U slučaju da bolesnik istodobno prima neki antivirusni lijek za liječenje hepatitisa B ili C, treba proučiti Sažetke opisa svojstava lijeka i za te lijekove.

Ako se lamivudin istodobno koristi za liječenje infekcije HIV-om i virusom hepatitisa B (HBV), dodatne informacije o uporabi lamivudina u liječenju hepatitisa B dostupne su u Sažetku opisa svojstava lijeka za lijekove koji sadrže lamivudin i indicirani su za liječenje HBV-a.

Ako se ukida liječenje lijekom Kivexa u bolesnika istodobno zaraženih HBV-om, preporučuje se periodičko praćenje testova funkcije jetre i markera HBV replikacije budući da prestanak uzimanja lamivudina može izazvati egzacerbaciju hepatitisa (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za lijekove koji sadrže lamivudin i indicirani su za liječenje HBV-a).

### Poremećaj funkcije mitohondrija nakon izloženosti *in utero*

Analozi nukleozida i nukleotida mogu u različitom stupnju utjecati na funkciju mitohondrija, a taj je utjecaj najizraženiji uz stavudin, didanozin i zidovudin. Postoje izvješća o poremećaju funkcije mitohondrija kod HIV- negativne dojenčadi koja je bila *in utero* i/ili postnatalno izložena analogima nukleozida; ova izvješća su se pretežno odnosila na liječenje režimima koji su sadržavali zidovudin. Glavne zabilježene nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti su događaji često bili prolazni. Rijetko su zabilježeni neurološki poremećaji s kasnim nastupom (hipertenzija, konvulzija, abnormalno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li takvi neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Te nalaze treba uzeti u obzir u svakog djeteta koje je *in utero* bilo izloženo analogima nukleozida i nukleotida, a koje je imalo tešku kliničku sliku nepoznate etiologije, osobito neurološke nalaze. Ti nalazi ne utječu na trenutno važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije u trudnica u cilju sprječavanja vertikalnog prijenosa HIV-a.

### Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih virusom HIV-a, koji u trenutku započinjanja kombiniranog antiretrovirusnog liječenja imaju teški imunološki deficit, može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te izazvati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Ovakve reakcije su tipično zabilježene u prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja kombiniranog antiretrovirusnog liječenja. Relevantni primjeri uključuju citomegalovirusom izazvani retinitis, generalizirane i/ili fokalne infekcije mikobakterijama i pneumoniju izazvanu s *Pneumocystis jirovecii* (koja se često naziva PCP). Svaki simptom upale se mora procijeniti i po potrebi započeti liječenje. Zabilježeno je da se autoimuni poremećaji (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) javljaju kod imune reaktivacije, međutim, zabilježeno vrijeme početka je varijabilno te se ovi događaji mogu javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja.

### Osteonekroza

Iako se smatra da postoji više uzroka (uključujući primjenu kortikosteroida, uživanje alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks tjelesne mase), zabilježeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom i/ili onih koji su dugo vremena izloženi kombiniranom antiretrovirusnom liječenju. Bolesnicima treba savjetovati da se jave liječniku ako primijete bolove u zglobovima, ukrućenost zglobova ili poteškoće prilikom kretanja.

### Oportunističke infekcije

Bolesnici koji uzimaju lijek Kivexa ili bilo koju drugu antiretrovirusnu terapiju, mogu i dalje razvijati oportunističke infekcije i druge komplikacije HIV infekcije. Stoga te bolesnike mora pažljivo nadzirati liječnik koji ima iskustva u liječenju bolesti povezanih s HIV infekcijom.

### Kardiovaskularni događaji

Iako dostupni podaci iz kliničkih i opservacijskih ispitivanja s abakavirom pokazuju nedosljedne rezultate, nekoliko ispitivanja ukazuje na povećan rizik od kardiovaskularnih događaja (naročito infarkta miokarda) u bolesnika liječenih abakavirom. Stoga, kada se propisuje Kivexa, potrebno je poduzeti mjere kako bi se minimizirali svi čimbenici rizika na koje se može utjecati (npr. pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija).

Osim toga, kod liječenja bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom potrebno je razmotriti druge mogućnosti liječenja u odnosu na režim koji sadrži abakavir.

### Primjena u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega

Bolesnici s klirensom kreatinina između 30 i 49 ml/min koji primaju lijek Kivexa mogu imati 1,6 do 3,3 puta veću izloženost lamivudinu (AUC) u odnosu na bolesnike s klirensom kreatinina  $\geq 50$  ml/min. Nema podataka o sigurnosti iz randomiziranih, kontroliranih ispitivanja u kojima se Kivexa uspoređuje s pojedinačnim sastavnicama u bolesnika s klirensom kreatinina između 30 i 49 ml/min, a koji su primali prilagođenu dozu lamivudina. U izvornim ispitivanjima lamivudina u svrhu registracije u kombinaciji sa zidovudinom, veće izloženosti lamivudinu povezivale su se s većim stopama hematoloških toksičnosti (neutropenija i anemija), premda je prekid sudjelovanja zbog neutropenije ili anemije zabilježen u < 1% ispitanika. Mogu se javiti i drugi štetni događaji povezani s lamivudinom (poput poremećaja probavnog sustava i poremećaja jetre).

Bolesnike sa stalnim klirensom kreatinina između 30 i 49 ml/min koji primaju lijek Kivexa treba pratiti na štetne događaje vezane uz lamivudin, osobito hematološke toksičnosti. Ako se razvije nova ili pogorša postojeća neutropenija ili anemija, dozu lamivudina treba prilagoditi kako je indicirano u informacijama o lijeku za lamivudin, a što se ne može postići lijekom Kivexa. Primjenu lijeka Kivexa treba prekinuti, a sastavnice koristiti za uspostavu režima liječenja.

## Interakcije s drugim lijekovima

Kivexa se ne smije uzimati sa drugim lijekovima koji sadrže lamivudin ili emtricitabin.

Ne preporučuje se uzimanje lamivudina sa kladribinom (vidjeti dio 4.5).

## Pomoćne tvari

Kivexa sadrži narančastožuto azo-bojilo „*sunset yellow*“, koje može prouzročiti alergijsku reakciju.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Budući da Kivexa sadrži abakavir i lamivudin, bilo koja interakcija koja je ustanovljena s ovim lijekovima pojedinačno relevantna je za lijek Kivexa. Klinička ispitivanja pokazala su da nema klinički značajnih interakcija između abakavira i lamivudina.

Abakavir se metabolizira putem enzima UDP-glukoroniltransferaze (UGT) i alkoholdehidrogenaze; istodobna primjena s induktorima ili inhibitorima UGT enzima ili spojeva koji se eliminiraju putem alkoholdehidrogenaze može promijeniti izloženost abakaviru. Lamivudin se eliminira bubregom. Aktivna renalna sekrecija lamivudina u urin je posredovana putem transportera organskog kationa (OCT); istodobna primjena lamivudina sa OCT inhibitorima može povisiti izloženost lamivudinu.

Abakavir i lamivudin se ne metaboliziraju u značajnoj mjeri putem enzima citokroma P<sub>450</sub> (poput CYP 3A4, CYP 2C9 ili CYP 2D6) niti pokazuju utjecaj na indukciju tog sustava enzima.

Lamivudin ne inhibira enzim citokroma P<sub>450</sub>. Abakavir pokazuje ograničen potencijal za inhibiciju metabolizma posredovanog enzimom CYP3A4 te je također dokazano in vitro da ne inhibira enzime CYP2C9 ili CYP 2D6. U ispitivanjima in vitro pokazalo se da abakavir može inhibirati enzim 1A1 citokroma P<sub>450</sub> (CYP1A1).

Stoga postoji mala mogućnost za interakcije lijeka s antiretrovirusnim inhibitorima proteaze, nukleozidima te drugim lijekovima koji se metaboliziraju pomoću glavnih P<sub>450</sub> enzima.

Kivexa se ne smije uzimati niti s jednim drugim lijekom koji sadrži lamivudin (vidjeti dio 4.4).

Niže navedena lista ne bi trebala označavati i krajnji popis, već ona predstavlja reprezentativan popis prema klasama studija.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija geometrijska sredina promjene (%) (Mogući mehanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu
<b>ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI</b>		
didanozin/abakavir	Nema studija interakcije.	Nije potrebno prilagođavanje doze.
didanozin/ lamivudin	Nema studija interakcije.	
zidovudin/abakavir	Nema studija interakcije.	
zidovudin/lamivudin zidovudin 300 mg jedna doza lamivudin 150 mg jedna doza	lamivudin: AUC ↔ zidovudin: AUC ↔	
emtricitabin/lamivudin	Nema studija interakcije.	Kivexa se zbog sličnosti ne smije primjenjivati istodobno s drugim analogima citidina, poput emtricitabina.
<b>ANTIINFEKTIVNI LIJEKOVI</b>		

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija geometrijska sredina promjene (%) (Mogući mehanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu
trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/abakavir	Nema studija interakcije.	Nije potrebno prilagođavanje doze lijeka Kivexa.
trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/lamivudin (160 mg/800 mg jedanput dnevno tijekom 5 dana /300 mg jednokratna doza)	lamivudin: AUC ↑40% trimetoprim: AUC ↔ sulfametoksazol: AUC ↔  (inhibicija transportera organskog kationa)	Kada je neizbježna istodobna terapija s kotrimoksazolom bolesnik bi se morao klinički nadzirati. Visoke doze trimetoprima/sulfametoksazola za liječenje pneumonije uzrokovane <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) i toksoplazmoze nisu do sada proučavane, te bi ih svakako trebalo izbjegavati.
<b>ANTIMIKOBAKTERICI</b>		
rifampicin/abakavir	Nema studija interakcije.  Potencijalno do neznatno smanjivanje koncentracije abakavira u plazmi zbog UGT indukcije	Nedostadni podaci na osnovu koji bi se preporučila prilagodba doze.
rifampicin/lamivudin	Nema studija interakcije.	
<b>ANTIPILEPTICI</b>		
fenobarbital/abakavir	Nema studija interakcije.  Potencijalno do neznatno smanjivanje koncentracije abakavira u plazmi zbog UGT indukcije	Nedostadni podaci na osnovu kojih bi se preporučila prilagodba doze
fenobarbital/lamivudin	Nema studija interakcije.	
fenitoin/abakavir	Nema studija interakcije.  Potencijalno lagano smanjivanje koncentracije abakavira u plazmi zbog UGT indukcije	Nedostadni podaci koji bi preporučili prilagodbu doze.  Nadzor nad koncentracijama fenitoina.
fenitoin/lamivudin	Nema studija interakcije.	
<b>ANTIISTAMINICI (ANTAGONISTI HISTAMINSKIH H2 RECEPTORA)</b>		
ranitidin/abakavir	Nema studija interakcije.	Nije potrebno prilagođavanje doze
ranitidin/lamivudin	Nema studija interakcije.  Klinički značajna interakcija je malo vjerojatna. Ranitidin se samo djelomično eliminira putem renalnog organskog kationskog transportnog sustava.	
cimetidin/abakavir	Nema studije interakcije.	



Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija geometrijska sredina promjene (%) (Mogući mehanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu
cimetidin/lamivudin	Nema studija interakcije.  Klinički značajna interakcija je malo vjerojatna. Cimetidin se samo djelomično eliminira putem renalnog organsko kationskog transportnog sustava.	Nije potrebno prilagođavanje doze.
<b>CITOTOKSICI</b>		
kladribin/lamivudin	Nema studija interakcije.  <i>In vitro</i> lamivudin inhibira unutarstaničnu fosforilaciju kladribina što dovodi do potencijalne opasnosti gubitka djelotvornosti kladribina u slučaju kombinacije u kliničkom okruženju..Neki klinički nalazi također ukazuju na moguću interakciju između lamivudina i kladribina.	Stoga se ne preporučuje istodobna primjena kladribina i lamivudina (vidjeti dio 4.4).
<b>OPIOIDI</b>		
metadon/abakavir (40 do 90 mg jedanput dnevno tijekom 14 dana/ 600 mg jednokratna doza, zatim 600 mg dva puta dnevno tijekom 14 dana)	abakavir: AUC ↔ Cmax ↓35%  metadon: CL/F ↑22%	Nije potrebno prilagođavanje doze lijeka Kivexa.  Potreba za prilagođavanjem doze za metadon je malo vjerojatna kod većine bolesnika; povremeno je potrebna retitracija metadona.
metadon/lamivudin	Nema studija interakcije.	
<b>RETINOIDI</b>		
spojevi retinoida (npr. isotretinoin) /abakavir	Nema studija interakcije.  Moguća interakcija zbog zajedničkog puta eliminacije alkoholdehidrogenazom.	Nedostadni podaci na osnovu kojih bi se preporučila prilagodba doze
spojevi retinoida (npr. isotretinoin) /lamivudin Nema studija interakcije lijekova.	Nema studija interakcije.	
<b>OSTALO</b>		
etanol/abakavir (0,7 g/kg jednokratna doza/600 mg jednokratna doza)	abakavir: AUC ↑41% etanol: AUC ↔  (inhibicija alkoholdehidrogenaze)	Nije potrebno prilagođavanje doze.
etanol/lamivudin	Nema studija interakcije.	

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija geometrijska sredina promjene (%) (Mogući mehanizam)	Preporuke za istodobnu primjenu
otopina sorbitola (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g)/lamivudin	Jednokratna doza oralne otopine lamivudina od 300 mg lamivudin: AUC ↓ 14%; 32%; 36% Cmax ↓ 28%; 52%, 55%.	Kada je moguće, izbjegavajte dugotrajnu istodobnu primjenu lijeka Kivexa i lijekova koji sadrže sorbitol ili neki drugi polialkohol ili monosaharidni alkohol s osmotskim djelovanjem (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol). Razmotrite češće praćenje virusnog opterećenja HIV-1 u slučaju kada se dugotrajna istodobna primjena ne može izbjeći.
Riocigvat/Abajavir	<u>Riocigvat</u>  <u>Abakavir <i>in vitro</i> inhibira CYP1A1. Istodobna primjena jedne doze riocigvata (0,5 mg) u bolesnika zaraženih HIV-om koji primaju kombinaciju abakavir/dolutegravir/lamivudin (u dozi od 600 mg/50 mg/300 mg jedanput na dan) dovela je do približno trostruko veće vrijednosti AUC(0-∞) riocigvata u odnosu na prethodno prijavljene vrijednosti AUC(0-∞) riocigvata u zdravih ispitanika.</u>	Možda će biti potrebno smanjiti dozu riocigvata. Za preporuke o doziranju pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za riocigvat.

Skraćenice: ↑ = povišenje; ↓ = sniženje; ↔ = bez značajne promjene; AUC =p područje ispod krivulje koja označava omjer koncentracije u odnosu na vrijeme; Cmax = maksimalna promatrana koncentracija; CL/F = prividni oralni klirens

### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Opće pravilo je, da se kod odluke za primjenom antiretrovirusnih lijekova za liječenje infekcije HIV-a u trudnica i posljedično tome za smanjenje rizika vertikalnog prijenosa HIV-a na novorođenčad, trebaju uzeti u obzir i podaci dobiveni na životinjama kao i klinička iskustva na trudnicama.

Ispitivanja abakavira na životinjama pokazala su toksičnost za razvoj embrija i fetusa u štakora, ali ne i u kunića. Ispitivanja lamivudina na životinjama pokazala su povećanu ranu smrtnost embrija u kunića, ali ne i u štakora (vidjeti dio 5.3). Djelatne tvari lijeka Kivexa mogu inhibirati replikaciju stanične DNA i abakavir se pokazao kancerogenim u životinjskim modelima (vidjeti dio 5.3). Klinička značajnost ovih nalaza nije poznata. Pokazalo se da abakavir i lamivudin prolaze kroz placentu u ljudi.

U trudnica liječenih abakavirom, više od 800 ishoda trudnoća nakon izlaganja lijeku u prvom tromjesečju te više od 1000 ishoda nakon izlaganja lijeku u drugom i trećem tromjesečju trudnoće

ukazuju da abakavir ne uzrokuje malformacije i da nema fetoneonatalni učinak. U trudnica liječenih lamivudinom, više od 1000 ishoda trudnoća nakon izlaganja lijeku u prvom tromjesečju te više od 1000 ishoda nakon izlaganja lijeku u drugom i trećem tromjesečju trudnoće ukazuju da lamivudin ne uzrokuje malformacije i da nema fetoneonatalni učinak. Nema podataka o primjeni lijeka Kivexa u trudnica, ali na temelju ovih podataka rizik malformacija u ljudi nije vjerojatan.

Za bolesnice istodobno zaražene virusom hepatitisa, a koje su liječene s lijekovima koji sadrže lamivudin, kao što je Kivexa te u međuvremenu zatrudne, mora se razmotriti mogućnost recidiva hepatitisa prilikom obustave terapije lamivudinom.

#### *Mitohondrijska disfunkcija*

Nukleozidni i nukleotidni analozi su do sada pokazali u *in vitro* i *in vivo* studijama da uzrokuju promjenjiv stupanj oštećenja mitohondrija. Postoje izvješća o mitohondrijskoj disfunkciji u HIV-negativne dojenčadi izložene *in utero* i/ili postnatalno nukleozidnim analozima (vidjeti dio 4.4).

#### Dojenje

Abakavir i njegovi metaboliti izlučuju se u mlijeko ženki štakora u laktaciji. Abakavir se izlučuje i u majčino mlijeko ljudi.

Na temelju više od 200 parova majka /dijete liječenih zbog HIV infekcije, serumske koncentracije lamivudina u dojenčadi čije su majke liječene zbog HIV infekcije su vrlo niske (< 4% serumskih koncentracija u majke) i progresivno se smanjuju do nemjerljivih razina nakon što dojenče navršši 24 tjedna. Nisu dostupni podaci o sigurnosti abakavira i lamivudina primijenjenih bebama mlađim od 3 mjeseca.

Preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

#### Plodnost

Studije na životinjama su pokazale da niti abakavir niti lamivudin nemaju nikakav učinak na fertilitet (vidjeti dio 5.3)

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja o učincima abakavira i lamivudina na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kad se razmatra sposobnost bolesnika da vozi ili upravlja strojem, treba imati na umu njegov klinički status i profil nuspojava lijeka Kivexa.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave zabilježene kod primjene lijeka Kivexa u skladu su s poznatim profilima sigurnosti abakavira i lamivudina kad se daju kao zasebni lijekovi. U mnogim slučajevima nije sasvim jasno jesu li one povezane s djelatnim tvarima, velikim brojem lijekova koji se koriste u liječenju HIV infekcije ili su posljedica podležeće bolesti.

Mnoge od nuspojava navedenih u tablici u nastavku javljaju se često (mučnina, povraćanje, proljev, vrućica, letargija, osip) u bolesnika preosjetljivih na abakavir. Stoga u bolesnika s bilo kojim od tih simptoma treba pažljivo procijeniti eventualnu prisutnost preosjetljivosti (vidjeti dio 4.4). Vrlo su rijetko prijavljeni slučajevi multiformnog eritema, Stevens-Johnsonova sindroma ili toksične epidermalne nekrolize kod kojih se nije mogla isključiti preosjetljivost na abakavir. U takvim se slučajevima mora trajno obustaviti liječenje lijekovima koji sadrže abakavir.

## Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave za koje se smatra da bi mogle biti povezane s abakavirom ili lamivudinom navedene su prema organskim sustavima i apsolutnoj učestalosti pojavljivanja definiranoj kao: vrlo česte (>1/10), česte (>1/100 i <1/10), manje česte (>1/1000 i <1/100), rijetke (>1/10 000 i <1/1000), vrlo rijetke (<1/10 000).

Organski sustav	Abakavir	Lamivudin
Poremećaji krvi i limfnog sustava		<i>Manje često:</i> neutropenija i anemija (obje ponekad teške), trombocitopenija <i>Vrlo rijetko:</i> izolirana aplazija crvenih krvnih stanica
Poremećaji imunološkog sustava	<i>Često:</i> preosjetljivost	
Poremećaji metabolizma i prehrane	<i>Često:</i> anoreksija <i>Vrlo rijetko:</i> laktacidoza	<i>Vrlo rijetko:</i> laktacidoza
Poremećaji živčanog sustava	<i>Često:</i> glavobolja	<i>Često:</i> glavobolja, nesanica. <i>Vrlo rijetko:</i> zabilježeni su slučajevi periferne neuropatije (ili parestezije)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		<i>Često:</i> kašalj, nazalni simptomi
Poremećaji probavnog sustava	<i>Često:</i> mučnina, povraćanje, proljev <i>Rijetko:</i> zabilježen je pankreatitis, ali uzročna povezanost s liječenjem abakavirom nije sigurna	<i>Često:</i> mučnina, povraćanje, bol u abdomenu ili grčevi, proljev <i>Rijetko:</i> porast serumskih amilaza. Zabilježeni su slučajevi pankreatitisa
Poremećaji jetre i žuči		<i>Manje često:</i> prolazni porast razina jetrenih enzima (AST, ALT), <i>Rijetko:</i> hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Često:</i> osip (bez sustavnih simptoma) <i>Vrlo rijetko:</i> multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza	<i>Često:</i> osip, alopecija <i>Rijetko:</i> angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		<i>Često:</i> artralgija, mišićni poremećaji <i>Rijetko:</i> rabdomioliza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<i>Često:</i> vrućica, letargija, umor	<i>Često:</i> umor, malaksalost, vrućica

## Opis odabranih nuspojava

### Preosjetljivost na abakavir

Znakovi i simptomi te reakcije preosjetljivosti navedeni su u nastavku, a utvrđeni su ili u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet. Znakovi i simptomi prijavljeni **u najmanje 10% bolesnika** s reakcijom preosjetljivosti otisnuti su masnim slovima.

Gotovo svi bolesnici koji razviju reakcije preosjetljivosti imat će vrućicu i/ili osip (obično makulopapularni ili urtikarijski) kao dio sindroma, međutim reakcije su se javljale i bez osipa ili vrućice. Drugi glavni simptomi uključuju gastrointestinalne, respiratorne ili opće simptome poput letargije i malaksalosti.

<i>Koža</i>	<b>osip</b> (obično makulopapularni ili urtikarijski)
<i>Probavni sustav</i>	<b>mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu</b> , ulceracija u ustima
<i>Dišni sustav</i>	<b>dispneja, kašalj</b> , grlobolja, sindrom respiratornog distresa u odraslih, zatajenje disanja
<i>Razno</i>	<b>vrućica, letargija, malaksalost</b> , edem, limfadenopatija, hipotenzija, konjunktivitis, anafilaksija
<i>Neurološki/psihijatrijski simptomi</i>	<b>glavobolja</b> , parestezija
<i>Hematološki simptomi</i>	limfopenija
<i>Jetra/gušterača</i>	<b>povišene razine jetrenih enzima</b> , hepatitis, zatajenje jetre
<i>Mišićno-koštani sustav</i>	<b>mialgija</b> , rijetko mioliza, artralgija, povišene razine kreatin fosfokinaze
<i>Mokraćni sustav</i>	povišene razine kreatinina, zatajenje bubrega

Simptomi povezani s tom reakcijom preosjetljivosti pogoršavaju se s nastavkom liječenja i mogu ugroziti život, a u rijetkim su slučajevima imali smrtni ishod.

Ponovno uvođenje abakavira nakon reakcije preosjetljivosti na abakavir dovodi do brzog povratka simptoma unutar nekoliko sati. Ta ponovna reakcija preosjetljivosti obično je još teža nego prvotna, a može uključivati po život opasnu hipotenziju i smrt. Slične su se reakcije povremeno javljale i nakon ponovnog uvođenja abakavira u bolesnika koji su prije prekida liječenja abakavirom imali samo jedan od ključnih simptoma preosjetljivosti (vidjeti gore), a u vrlo rijetkim su se slučajevima takve reakcije pojavile i nakon ponovnog uvođenja terapije u bolesnika koji prethodno nisu imali simptome reakcije preosjetljivosti (tj. bolesnika za koje se prethodno smatralo da dobro podnose abakavir).

#### *Metabolički parametri*

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povisiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

#### *Sindrom imunološke reaktivacije*

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškim imunološkim deficitom u vrijeme započinjanja kombinirane antiretrovirusne terapije, može nastupiti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Zabilježeno je da se autoimuni poremećaji (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) javljaju kod imune reaktivacije, međutim, zabilježeno vrijeme početka je varijabilno te se ovi događaji mogu javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

#### *Osteonekroza*

Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s opće priznatim faktorima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili onih koji su dugo vremena primali kombiniranu antiretrovirusnu terapiju. Učestalost ove pojave nije poznata (vidjeti dio 4.4).

## *Pedijatrijska populacija*

Baza podataka o sigurnosti koja podržava doziranje jedanput na dan u pedijatrijskih bolesnika dolazi iz ispitivanja ARROW (COL105677) u kojem je 669 pedijatrijskih ispitanika zaraženih s HIV-1 (u dobi od 12 mjeseci do  $\leq 17$  godina) primalo abakavir i lamivudin jedanput ili dvaput na dan (vidjeti dio 5.1). Unutar te populacije 104 pedijatrijskih ispitanika zaraženih s HIV-1, tjelesne težine od najmanje 25 kg, primalo je abakavir i lamivudin kao lijek Kivexa jedanput na dan. Nisu identificirana dodatna sigurnosna pitanja u pedijatrijskih ispitanika koji su primali dozu jedanput ili dvaput na dan u usporedbi s odraslim osobama.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

## **4.9 Predoziranje**

Nisu uočeni nikakvi specifični simptomi niti znakovi kao posljedica akutnog predoziranja abakavirom ili lamivudinom, osim onih navedenih u dijelu o nuspojavama.

Ukoliko dođe do predoziranja, potrebno je nadzirati bolesnika kako bi se uočili znakovi toksičnosti (vidjeti dio 4.8), kao i primijeniti uobičajene mjere suportivnog liječenja ukoliko se za to ukaže potreba. Budući da se lamivudin može ukloniti dijalizom, predoziranje se može liječiti kontinuiranom hemodijalizom iako ta mjera do sada nije bila ispitivana. Nije poznato može li se abakavir izlučiti peritonealnom dijalizom ili hemodijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

#### Farmakoterapijska skupina

Antiviroci za sistemsko liječenje, antivirusni za terapiju HIV-a, kombinacije. ATK šifra: J05AR02

#### Mehanizam djelovanja

Abakavir i lamivudin su inhibitori nukleozid reverzne transkriptaze (NRTI), te su snažni selektivni inhibitori replikacije HIV-1 i HIV-2 (LAV2 i EHO). I abakavir i lamivudin se metaboliziraju dosljedno intrastaničnom kinazom u svoje aktivne metabolite, 5'-trifosfate (TP) koji su aktivni spojevi. Lamivudin-TP i karbovir-TP (aktivni trifosfatni oblik abakavira) su supstrati i kompetitivni inhibitori HIV reverzne transkriptaze (RT). Međutim, njihovo glavno protuvirusno djelovanje odvija se kroz inkorporiranje monofosfatnog oblika u lanac virusne DNA, što rezultira prekidom tog lanca. Trifosfati abakavira i lamivudina pokazuju značajno manji afinitet za DNA polimeraze stanice domaćina.

Nisu primijećeni antagonistički učinci *in vitro* s primjenom lamivudina i ostalih antiretrovirotika (testirani lijekovi: didanozin, nevirapin i zidovudin). Antivirusna aktivnost abakavira u kulturi stanica nije bila antagonizirana kad se primjenjivao u kombinaciji s nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (NRTI) didanozinom, emtricitabinom, lamivudinom, stavudinom, tenofovirom ili zidovudinom, s nenukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze (NNRTI) nevirapinom ili inhibitorom proteaze (PI) amprenavirom.

## Antivirusna aktivnost in vitro

Pokazalo se da i abakavir i lamivudin inhibiraju replikaciju laboratorijskih sojeva i kliničkih izolata HIVa kod različitih vrsta stanica, uključujući transformirane stanične linije T limfocita, stanične linije nastale od monocita/makrofaga i primarne kulture aktiviranih limfocita iz periferne krvi (PBLs) i monocita/makrofaga. Koncentracija lijeka potrebna za učinak na virusnu replikaciju za 50% (EC<sub>50</sub>) ili 50% inhibitornu koncentraciju (IC<sub>50</sub>) ovisio je o vrsti virusa i stanica.

Srednja vrijednost EC<sub>50</sub> za abakavir protiv laboratorijskih sojeva HIV-1IIIB i HIV-1HXB2 kretala se u rasponu od 1,4 do 5,8 μM. Medijan ili srednje vrijednosti EC<sub>50</sub> za lamivudin protiv laboratorijskih sojeva HIV-1 kretale su se u rasponu od 0,007 do 2,3 μM. Srednje vrijednosti EC<sub>50</sub> protiv laboratorijskih sojeva HIV-2 (LAV2 i EHO) kretale su se u rasponu od 1,57 do 7,5 μM za abakavir i od 0,16 do 0,51 μM za lamivudin.

Vrijednosti EC<sub>50</sub> za abakavir protiv HIV-1 grupe M, podtipova (A-G) kretale su se od 0,002 do 1,179 μM, protiv grupe O od 0,022 do 1,21 μM, i protiv HIV-2 izolatu, od 0,024 do 0,49 μM. Za lamivudin, vrijednosti EC<sub>50</sub> protiv HIV-1 podtipovima (A-G) kretale su se od 0,001 do 0,170 μM, protiv grupe O od 0,030 do 0,160 μM i protiv HIV-2 izolata od 0,002 do 0,120 μM u perifernoj krvi mononuklearnih stanica.

Procjena početnih uzoraka HIV-1 neliječenih bolesnika koji nisu povezani sa supstitucijom aminokiselina povezane s rezistencijom vršila se ili više ciklusnim Virco Antivirogram testom (eng. *multi-cycle Virco Antivirogram™ assay*) (n=92 u ispitivanju COL40263) ili testom sa jednim ciklusom (*Monogram Biosciences PhenoSense™ assay*) (n=138 u ispitivanju ESS30009). To je rezultiralo medijanom vrijednosti EC<sub>50</sub> od 0,912 μM (raspon: 0,493 do 5,017 μM) i 1,26 μM (raspon 0,72 do 1,91 μM) za abakavir, i vrijednost medijana EC<sub>50</sub> od 0,429 μM (raspon: 0,200 do 2,007 μM) i 2,38 μM (1,37 do 3,68 μM) za lamivudin.

Analize fenotipske osjetljivosti kliničkih izolata od bolesnika sa HIV-1 grupe M, ne-B podtipova a koji nisu primili antiretrovirusne lijekove, u tri ispitivanja pokazale su da su svi virusi bili u potpunosti osjetljivi na abakavir i lamivudin; jedno ispitivanje sa 104 izolata koji su uključivali podtipove A i A1 (n=26), C (n=1), D (n=66) i cirkulirajuće rekombinantne oblike (CRFa) AD (n=9), CD (n=1), i kompleksne rekombinantne\_cpx između podtipova (n=1), drugo ispitivanje sa 18 izolata uključujući podtip G (n=14) i CRF\_AG (n=4) iz Nigerije, i treće ispitivanje sa šest izolata (n=4 CRF\_AG, n=1 A i n=1 neodređeno) iz Abidjana (Obala Bjelokosti).

HIV-1 izolati (CRF01\_AE, n=12; CRF02\_AG, n=12; i podtip C ili CRF\_AC, n=13) od 37 neliječenih bolesnika iz Afrike i Azije bili su osjetljivi na abakavir (IC<sub>50</sub> promjena <2,5 puta), i lamivudin (IC<sub>50</sub> promjena <3,0 puta), osim u slučaju dva CRF02\_AG izolata u kojih je promjena za abakavir bila 2,9 i 3,4 puta. Izolati skupine O koji su dobiveni od bolesnika koji nisu primali antivirusnu terapiju bili su visoko osjetljivi na ispitivanu aktivnost lamivudina.

Kombinacija abakavira i lamivudina pokazala je ekvivalentno antivirusno djelovanje u staničnim kulturama prema izolatima koji nisu pripadali podtipu B kao i prema HIV-2 izolatima sa ekvivalentnom antiviralnom aktivnošću kao prema onima samog podtipa B.

## Rezistencija

### *In vivo rezistencija*

Odabrani su izolati HIV-1 koji su bili rezistentni na abakavir *in-vitro* u divljim sojevima HIV-1 (HXB2) i povezano ih se sa specifičnim genotipskim promjenama RT kodirajuće regije (kodoni M184V, K65R, L74V i Y115). Prvo se dogodila selekcija M184V mutacije koja je rezultirala sa dvostrukim povećanjem IC<sub>50</sub>. Daljnji prolazak sa povećavanjem koncentracije lijeka rezultirao je selekcijom dvostrukih RT mutacija 65R/184V i 74V/184V ili trostrukih mutacija 74V/115Y/184V. Dvije mutacije su doprinijele promjeni osjetljivosti na abakavir 7 do 8 puta, a u kombinaciji od tri

mutacije je bila potrebna za promjenu osjetljivosti na abakavir veću od 8 puta. Prolaskom kliničkog izolata RTMC koji je rezistentan na zidovudin također se došlo do 184V mutacije.

Rezistencija HIV-1 na lamivudin uključuje promjenu aminokiseline M184I ili češće M184V u blizini aktivnog mjesta virusne RT.

Prolaz HIV-1 (HXB2) kroz postupno povećavanu 3TC koncentraciju rezultiralo je virusima koji su rezistentni na lamivudin u visokoj razini (>100 do >500-puta) s brzim odabirom mutacije RT M184I ili V mutacije. IC<sub>50</sub> za divlji soj HXB2 bila je 0,24 do 0,6 μM, dok je IC<sub>50</sub> za M184V koja sadrži HXB2 bila >100 do 500 μM.

#### Antivirusna terapija prema genotipskoj/fenotipskoj otpornosti

##### *Rezistencija in vivo (prethodno neliječeni bolesnici)*

U bolesnika zaraženih HIV-1, koji su primali antiretrovirusnu terapiju koja uključuje lamivudin, dolazi do stvaranja varijanti M184V ili M184I.

Izolati većine bolesnika iz ključnih kliničkih ispitivanja, u kojih je uz terapiju koja sadrži abakavir izostao virološki odgovor, pokazali su ili nikakav pomak od početnih vrijednosti povezan s NRTI (45%) ili samo selekciju M184V ili M184I (45%). Ukupna učestalost selekcije M184V ili M184I je bila visoka (54%) dok su manje česte bile selekcije L74V (5%), K65R (1%) i Y115F (1%) (vidjeti Tablicu u tekstu koji slijedi).

Ustanovljeno je da uključenje zidovudina u terapiju smanjuje učestalost selekcije L74V i K65R u prisustvu abakavira (sa zidovudinom: 0/40, bez zidovudina: 15/192, 8%).

Liječenje	Abakavir + Combivir <sup>1</sup>	Abakavir + lamivudin + NNRTI	Abakavir + lamivudin + PI (ili PI/ritonavir)	Ukupno
<b>Broj bolesnika</b>	282	1094	909	2285
<b>Broj izostanaka virološkog odgovora</b>	43	90	158	306
<b>Broj genotipova tijekom liječenja</b>	40 (100%)	51 (100%) <sup>2</sup>	141 (100%)	232 (100%)
<b>K65R</b>	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
<b>L74V</b>	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
<b>Y115F</b>	0	2 (4%)	0	2 (1%)
<b>M184V/I</b>	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
<b>TAMs<sup>3</sup></b>	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir je fiksna kombinacija lamivudina i zidovudina

2. Uključujući tri neuspjeha nevirusnog karaktera i 4 nepotvrđena izostanka virološkog odgovora.

3. Broj bolesnika s ≥1 mutacijom analoga timidina (TAMs, "Thymidine Analogue Mutations").

Do selekcije mutacije analoga timidina (TAMs) može doći kad su analozi timidina povezani s abakavirom. U meta analizi 6 kliničkih ispitivanja, selekcije mutacija analoga timidina nisu utvrđene u režimima liječenja koji su uključivali abakavir bez zidovudina (0/127), ali jesu u režimima liječenja koji su uključivali abakavir i analog timidina zidovudin (22/86, 26%).

##### *Rezistencija in vivo (prethodno liječeni bolesnici)*

U bolesnika zaraženih HIV-1 koji su primali antiretrovirusnu terapiju koja uključuje lamivudin i koji pokazuju visoku rezistenciju na lamivudin, dolazi do stvaranja varijanti M184V ili M184I. Podaci *in vitro* ukazuju da bi se nastavkom primjene lamivudina unatoč razvoju M184V moglo osigurati rezidualno antiretrovirusno djelovanje (vjerojatno zbog oštećenja virusa). Klinički značaj ovih nalaza



nije ustanovljen. Štoviše, dostupni klinički podaci su vrlo ograničeni i ne dozvoljavaju nikakav pouzdan zaključak. U svakom slučaju, uvođenje osjetljivih NRTI-a treba uvijek imati prednost nad nastavkom liječenja lamivudinom. Stoga nastavak liječenja lamivudinom unatoč pojavi mutacije M184V treba razmotriti samo u slučajevima kad nisu dostupni drugi aktivni NRTI-i.

U kliničkim izolatima bolesnika s nekontroliranom replikacijom virusa koji su prethodno liječeni drugim inhibitorima nukleozida i rezistentni su na njih, zabilježeno je klinički značajno smanjenje osjetljivosti na abakavir. U meta analizi 5 kliničkih ispitivanja u kojima je abakavir dodan kako bi se pojačala terapija, od ukupnog broja od 166 bolesnika, 123 (74%) je imalo M184V/I, 50 (30%) je imalo T215Y/F, 45 (27%) je imalo M41L, 30 (18%) je imalo K70R, a 25 (15%) je imalo D67N. Nije ustanovljen K65R, dok su se L74V i Y115F javili manje često ( $\leq 3\%$ ). Model logističke regresije prediktivne vrijednosti za genotip (prilagođen za početnu plazmatsku vrijednost HIV-1 RNA [vRNA], broj CD4+ stanica, broj i trajanje prethodnih antiretrovirusnih terapija) pokazao je da je prisustvo 3 ili više mutacija povezanih s rezistencijom na NRTI povezano sa smanjenim odgovorom u 4. tjednu liječenja ( $p=0.015$ ), a prisustvo 4 ili više mutacija prosječno u 24. tjednu ( $p\leq 0.012$ ). Osim toga, insercijski kompleks na mjestu 69 ili mutacija Q151M, koja se obično nalazi u kombinaciji s A62V, V75I, F77L i F116Y, uzrokuju visoku razinu rezistencije na abakavir.

Početna mutacija reverzne transkriptaze	4. tjedan (n = 166)		
	n	Medijan promjene vRNA (log <sub>10</sub> c/mL)	Postotak s <400 kopija/mL vRNA
Bez mutacije	15	-0.96	40%
Samo M184V	75	-0.74	64%
Bilo koja pojedinačna mutacija NRTI	82	-0.72	65%
Bilo koje dvije mutacije povezane s NRTI	22	-0.82	32%
Bilo koje tri mutacije povezane s NRTI	19	-0.30	5%
Četiri ili više mutacija povezanih s NRTI	28	-0.07	11%

#### *Fenotipska rezistencija i križna rezistencija*

Za fenotipsku rezistenciju na abakavir potrebna je mutacija M184V uz najmanje još jednu abakavirom uzrokovanu mutaciju ili mutacija M184V s višestrukim mutacijama analoga timidina. Fenotipska križna rezistencija s drugim NRTI u prisustvu samo M184V ili samo M184I je ograničena. Zidovudin, didanozin, stavudin i tenofovir održavaju antiretrovirusnu aktivnost protiv takvih varijanti HIV-1. Prisustvo M184V s K65R uzrokuje križnu rezistenciju između abakavira, tenofovira, didanozina i lamivudina, a prisustvo M184V s L74V uzrokuje križnu rezistenciju između abakavira, didanozina i lamivudina. Prisustvo M184V s Y115F uzrokuje križnu rezistenciju između abakavira i lamivudina. Dostupni algoritmi za interpretaciju genotipske rezistencije lijekova kao i komercijalno dostupni testovi osjetljivosti utvrdili su kliničke kriterije za smanjenu aktivnost abakavira i lamivudina kao odvojenih entiteta lijekova za predviđanje osjetljivosti, djelomične osjetljivosti ili rezistencije temeljem bilo izravnog mjerenja osjetljivosti, ili izračuna HIV-1 rezistencijskog fenotipa iz virusnog genotipa. Za pravilnu primjenu abakavira i lamivudina potrebno je slijediti važeće algoritme rezistencije.

Križna rezistencija između abakavira ili lamivudina i antiretrovirusnih lijekova iz drugih skupina (npr. PI ili NNRTI) nije vjerojatna.

#### Kliničko iskustvo

Kliničko iskustvo sa kombinacijom abakavira i lamivudina u jednodnevnom režimu se većinom bazira

na četiri ispitivanja na prethodno neliječenim bolesnicima, CNA30021, EPZ104057 (HEAT ispitivanje), ACTG5202, te CNA109586 (ASSERT ispitivanje) i dva ispitivanja u prethodno liječenim bolesnicima CAL30001 i ESS30008.

#### Prethodno neliječeni bolesnici

Režim doziranja kombinacije abakavir/lamivudin jedanput na dan podupire multicentrično, dvostruko slijepo, kontrolirano ispitivanje (CNA30021) u trajanju od 48 tjedana, provedeno na 770 prethodno neliječenih odraslih bolesnika zaraženih virusom HIV-a. To su pretežno bili asimptomatski bolesnici s HIV infekcijom (CDC stadij A). Oni su randomizirani u dvije skupine koje su primale ili abakavir (ABC) 600 mg jedanput na dan ili abakavir 300 mg dvaput na dan u kombinaciji s lamivudinom 300 mg jedanput na dan i efavirenzom 600 mg jedanput na dan. Rezultati su sažeti prema podgrupama u tablici:

#### **Ishod djelotvornosti u 48 tjednu u ispitivanju oznake CNA30021 prema početnim HIV-1 RNA i CD4 skupinama (ispitanici koji nisu primali terapiju ITTe TLOVR ART).**

	<b>ABC QD +3TC+EFV (n=384)</b>	<b>ABC BID +3TC+EFV (n=386)</b>
<b>ITT-E Populacija TLOVR analiza</b>	Udio sa HIV-1 RNA <50 kopija/ml	
<b>Svi ispitanici</b>	253/384 (66%)	261/386 (68%)
<b>Početna RNA kategorija &lt;100 000 kopija/ml</b>	141/217 (65%)	145/217 (67%)
<b>Početna RNA kategorija &gt;=100 000 kopija/l</b>	112/167 (67%)	116/169 (69%)
<b>Početna CD4 kategorija &lt;50</b>	3/6 (50%)	4/6 (67%)
<b>Početna CD4 kategorija 50-100</b>	21/40 (53%)	23/37 (62%)
<b>Početna CD4 kategorija 101-200</b>	57/85 (67%)	43/67 (64%)
<b>Početna CD4 kategorija 201-350</b>	101/143 (71%)	114/170 (67%)
<b>Početna CD4 kategorija &gt;350</b>	71/109 (65%)	76/105 (72%)
<b>&gt;1 log smanjenje HIV RNA ili &lt;50 cp/ml Svi bolesnici</b>	372/384 (97%)	373/386 (97%)

U oba režima liječenja zabilježen je sličan klinički uspjeh (ocijenjena razlika u razlici liječenja: -1,7; 95% CI -8,4; 4,9). Iz tih rezultata može se zaključiti s 95%-tnom vjerojatnošću (CI) da stvarna razlika nije veća od 8,4% u korist doziranja dvaput na dan. Ta potencijalna razlika je dovoljno mala da se može donijeti konačan zaključak kako je doziranje abakavira jednom na dan jednakovrijedno doziranju dvaput na dan.

Zabilježena je mala ukupna incidencija izostanka virološkog odgovora (virusno opterećenje > 50 kopija/ml), slična u obje skupine (10% u skupini liječenoj jedanput na dan i 8% u skupini liječenoj

dvaput na dan). U malom uzorku za genotipsku analizu zabilježen je trend prema povećanoj stopi mutacija povezanih s NRTI pri doziranju abakavira jedanput na dan u odnosu na doziranje dvaput na dan. Zbog ograničenih podataka iz ovog ispitivanja ne mogu se izvući čvrsti zaključci.

Postoje proturječni podaci u nekim komparativnim ispitivanjima za lijek Kivexa na primjer HEAT, ACTG5202 i ASSERT:

EPZ104057 (HEAT ispitivanje) je randomizirana, dvostruko slijepa, placebo povezana, 96-tjedna, multicentrično ispitivanje s primarnim ciljem procjene relativne djelotvornosti abakavira/lamivudina (ABC/3TC, 600mg/300mg) i tenofovira/emtricitabina (TDF/FTC, 300mg/200mg), pojedini davan jednom dnevno u kombinaciji s lopinavirom/ritonaviro (LPV/r, 800mg/200mg) kod HIV inficiranih, prethodno neliječenih odraslih bolesnika. Analiza primarne djelotvornosti je provedena u 48. tjednu s nastavkom ispitivanja do 96. tjedna te se nije pokazala inferiornom. Rezultati su prikazani ispod:

**Virološki odgovor na temelju plazmatskih razina HIV-1 RNA < 50 kopija/ml  
ITT- izložena populacija M=F pomak uključen**

Virološki odgovor	ABC/3TC +LPV/r (N = 343)		TDF/FTC + LPV/r (N = 345)	
	Tjedan 48	Tjedan 96	Tjedan 48	Tjedan 96
<b>Ukupan odgovor (odijeljen na osnovu HIV-1 RNA)</b>	231/343 (68%)	205/343 (60%)	232/345 (67%)	200/345 (58%)
<b>Odgovor na osnovu HIV-1 RNA &lt;100 000 c/ml</b>	134/188 (71%)	118/188 (63%)	141/205 (69%)	119/205 (58%)
<b>Odgovor na osnovu HIV-1 RNA ≥100 000 c/ml</b>	97/155 (63%)	87/155 (56%)	91/140 (65%)	81/140 (58%)

Sličan virološki odgovor zapažen je za oba režima (točna procijenjena razlika liječenja u 48. tjednu: 0,39%; 95% CI: -6,63; 7,40).

ACTG 5202 ispitivanje je multicentrično, komparativno, randomizirano dvostruko slijepo ispitivanje abakavir/lamivudin ili emtricitabin/tenofovir u kombinaciji s otvorenom studijom efavirenza ili atazanavir/ritonavira u liječenju prethodno neliječenih HIV-1 zaraženih bolesnika. Bolesnici su odabrani na temelju probira temeljenog na razini HIV-1 RNA <100 000 i ≥100 000 kopija/ml u plazmi.

Privremena analiza iz ACTG 5202 studije otkrila je da je abakavir/lamivudin bio povezan sa statistički značajno višim rizikom od izostanka virološkog odgovora u usporedbi s emtricitabin/tenofovirom (definiran kao virološko opterećenje >1000 kopija/ml u 16. ili poslije 16. tjedna i prije 24. tjedna ili kao HIV-RNA razina >200 kopija/ml u 24. ili poslije 24. tjedna) kod odabranih bolesnika s virološkim opterećenjem ≥100 000 kopija/ml (procijenjeni omjer rizika 2,33; 95% CI: 1,46; 3,72; p=0,0003). S obzirom na uočene razlike u djelotvornosti, Odbor za sigurnost podataka i nadzor (eng. *Data Safety Monitoring Board - DSMB*) preporučio je da se razmotri promjena u liječenju kod svih bolesnika s visokim viralnim opterećenjem. Bolesnici s niskim viralnim opterećenjem ostavljeni su u ispitivanju kao slijepa proba.

Analiza podataka o bolesnicima s niskim viralnim opterećenjem nije pokazala značajne razlike između nukleozidnih osnova u odnosu na bolesnike bez izostanka virološkog odgovora u 96. tjednu. Rezultati su prikazani ispod:

- 88,3% s ABC/3TC u odnosu na 90,3% s TDF/FTC kada se primjenjuju s atazanavir/ritonaviro (kao trećim lijekom, razlika u liječenju – 2,0% (95% CI – 7,5%; 3,4%)), - 87,4% s ABC/3TC u odnosu na 89,2% s TDF/FTC kada se primjenjuju s efavirenzom kao trećim lijekom, razlika u liječenju – 1,8% (95% CI – 7,5%; 3,9%).

CNA109586 (ASSERT ispitivanje) je multicentrično, otvoreno, randomizirano ispitivanje o abakavir/lamivudinu (ABC/3TC, 600mg/300mg) i tenofovir/emtricitabinu (TDF/FTC, 300mg/200mg), svaki lijek davan jednom dnevno s efavirenzom (EFV, 600mg), antiretrovirusno neliječenim, HLA-B\*5701 negativnim, HIV-1 zaraženim odraslim bolesnicima. Virološki rezultati su prikazani u tablici ispod:

#### **Virološki odgovor u 48. tjednu ITT -Izložena populacija < 50 kopija/ml TLOVR**

	<b>ABC/3TC + EFV (N =192)</b>	<b>TDF/FTC + EFV (N =193)</b>
<b>Ukupni odgovor</b>	114/192 (59%)	137/193 (71%)
<b>Odgovor na osnovu HIV-1 RNA &lt;100 000 c/ml</b>	61/95 (64%)	62/83 (75%)
<b>Odgovor na osnovu HIV-1 RNA ≥100 000 c/ml</b>	53/97 (55%)	75/110 (68%)

U 48 tjednu, niža stopa virološkog odgovora je uočena kod ABC/3TC u usporedbi s TDF/FTC (točna procijenjena razlika u liječenju: 11,6%; 95% CI: 2,2; 21,1).

#### Prethodno liječeni bolesnici

Podaci iz dva ispitivanja, CAL30001 i ESS30008 pokazali su da je Kivexa jedan put na dan, u bolesnika koji su ranije primali terapiju, slične virusne djelotvornosti poput abakavira od 300 mg dva puta na dan plus lamivudin 300 mg jedan put na dan ili 150 mg dva puta na dan.

U ispitivanju CAL30001, 182 bolesnika koji pri prethodnom liječenju nisu imali virološki odgovor randomizirani su tako da su tijekom 48 tjedana dobivali ili lijek Kivexa jedanput na dan ili abakavir u dozi od 300 mg dvaput na dan uz lamivudin 300 mg jedanput na dan, u oba slučaja u kombinaciji s tenofovirom i nekim inhibitorom proteaze ili nekim nenukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze. Podjednako smanjenje HIV-1 RNA, određeno prema prosječnoj površini pod krivuljom umanjenoj za početne vrijednosti, pokazuju da je skupina koja je primala lijek Kivexa jednako vrijedna kao skupina koja je primala abakavir plus lamivudin dvaput na dan (AAUCMB;  $-1,65 \log_{10}$  kopija/mL naspram  $-1,83 \log_{10}$  kopija/ml, 95% CI;  $-0,13; 0,38$ ). U obje skupine (uključena populacija) bio je sličan i udio bolesnika s HIV-1 RNA < 50 kopija/ml (50% prema 47%,) te onih  $s < 400$  kopija/ml (54% prema 57%) u 48 tjednu. Međutim, budući da su u ispitivanje bili uključeni bolesnici koji su prethodno samo umjereno liječeni te da početno virusno opterećenje u dvije ispitivane skupine nije bilo uravnoteženo, pri interpretaciji ovih rezultata potreban je oprez.

U studiji ESS30008, 260 bolesnika u kojih je pri prethodnom liječenju abakavirom u dozi od 300 mg dvaput na dan i lamivudinom u dozi od 150 mg dvaput na dan uz inhibitor proteaze (IP) ili nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze došlo do supresije virusa, randomizirani su tako da su 48 tjedana ili nastavili s tim režimom ili prešli na liječenje lijekom Kivexa i nekim inhibitorom proteaze ili nenukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze. Rezultati u 48. tjednu pokazuju da je u skupini koja je primala lijek Kivexa virološki odgovor bio podjednak (neinferioran) odgovoru u skupini koja je primala abakavir i lamivudin, na temelju postotka osoba s HIV-1 RNA < 50 kopija/ml (90%, odnosno 85%, 95% CI;  $-2,7; 13,5$ ).

Indeks genotipske osjetljivosti (GSS) nije utvrđen putem MAH-a za kombinaciju abakavir/lamivudin. Udio ranije liječenih bolesnika u ispitivanju CAL30001 koji su imali HIV-RNA <50 kopija/ml u 48. tjednu, prema indeksu genotipske osjetljivosti u optimiziranom osnovnom liječenju (eng. *optimized background therapy*) (OBT) je tablično prikazan. Procjenjivao se i utjecaj glavnih mutacija definiranih prema IAS-USA na abakavir ili lamivudin, te mutacija povezanih s višestrukom-NRTI rezistencijom prema broju početnih mutacija tijekom odgovora. GSS dobiven je iz Monogramskih izvještaja na

način da se osjetljivim virusima temeljem broja lijekova u režimu dodijelila vrijednost "1-4", a virusima sa smanjenom osjetljivošću dodijeljena je vrijednost "0". Indeks genotipske osjetljivosti nije rađen za sve bolesnike na samom početku. Slični udjeli bolesnika u skupinama koje su primale abakavir jednom ili dva puta dnevno u ispitivanju CAL30001 imali su GSS indekse  $<2$  ili  $\geq 2$  te su uspješno do 48. tjedna postigli supresiju na  $<50$  kopija/ml.

#### Udio bolesnika u ispitivanju CAL30001 s $<50$ kopija/ml u 48. tjednu prema indeksu genotipske osjetljivosti u OBT i broju početnih mutacija

Genotipska SS u OBT	ABC/3TC FDC QD (n=94) Broj početnih mutacija <sup>1</sup>				ABC BID +3TC QD (n=88)
	Svi	0-1	2-5	6+	Svi
	$\leq 2$	10/24 (42%)	3/24 (13%)	7/24 (29%)	0
$> 2$	29/56 (52%)	21/56 (38%)	8/56 (14%)	0	27/56 (48%)
Nepoznato	8/14 (57%)	6/14 (43%)	2/14 (14%)	0	2/6 (33%)
Svi	47/94 (50%)	30/94 (32%)	17/94 (18%)	0	41/88 (47%)

<sup>1</sup> Glavne IAS-USA mutacije na abakavir ili lamivudin i mutacije povezane s višestrukom-NRTI rezistencijom

U ispitivanjima CNA109586 (ASSERT) i CNA30021 koja su provedene na neliječenim bolesnicima, genotipski podaci dobiveni su samo kod podskupine bolesnika pri probiru ili pri početku ispitivanja kao i za one bolesnike koji su udovoljavali kriterijima izostanka virološkog odgovora. Djelomična podskupina podataka o bolesnicima iz CNA30021 je tablično prikazana, no mora ih se interpretirati s oprezom. Indeksi osjetljivosti lijeka dodijeljeni su svakom virusnom genotipu bolesnika pomoću ANRS 2009 HIV-1 algoritma za genotipsku rezistenciju lijekova. Svakom lijeku u režimu koji je osjetljiv, dodijeljen je indeks 1, a lijekovi za koje ANRS algoritam predviđa rezistenciju dobili su vrijednost "0".

#### Udio bolesnika u ispitivanju CNA30021 koji su u 48. tjednu imali $<50$ kopija/ml prema indeksu genotipske osjetljivosti u OBT i broju početnih mutacija

Genotipska SS u OBT	ABC QD + 3TC QD + EFV QD (N=384) Broj početnih mutacija <sup>1</sup>				ABC BID+ 3TC QD + EFV QD (N=386)
	Svi	0-1	2-5	6+	Svi
	$\leq 2$	2/6 (33%)	2/6 (33%)	0	0
$> 2$	58/119 (49%)	57/119 (48%)	1/119 ( $<1\%$ )	0	57/114 (50%)
Svi	60/125 (48%)	59/125 (47%)	1/125 ( $<1\%$ )	0	60/120 (50%)

<sup>1</sup> Glavne IAS-USA (Prosinac 2009) mutacije na abakavir ili lamivudin

#### Pedijatrijska populacija

Usporedba režima primjene abakavira i lamivudina jedanput na dan u odnosu na primjenu dvaput na dan provedena je u sklopu randomiziranog, multicentričnog, kontroliranog ispitivanja pedijatrijskih bolesnika zaraženih HIV-om. U ispitivanje ARROW (COL105677) bilo je uključeno 1206 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 17 godina, kojima su se lijekovi dozirali sukladno preporukama za doziranje prema tjelesnoj težini, objavljenima u smjernicama za liječenje Svjetske zdravstvene organizacije (Antiretrovirusna terapija za dojenčad i djecu zaraženu HIV-om, 2006).

Nakon 36 tjedana liječenja režimom koji je uključivao primjenu abakavira i lamivudina dvaput na dan,

669 za to prikladnih ispitanika bilo je randomizirano ili za nastavak liječenja uz doziranje dvaput na dan ili za prelazak na liječenje abakavirom i lamivudinom jedanput na dan tijekom najmanje 96 tjedana. Unutar te populacije 104 bolesnika, tjelesne težine od najmanje 25 kg, primilo je 600 mg abakavira i 300 mg lamivudina jedanput na dan kao lijek Kivexa, sa medijanom trajanja izloženosti lijeku od 596 dana.

Od 669 ispitanika randomiziranih u tom ispitivanju (u dobi od 12 mjeseci do  $\leq 17$  godina), skupina koja je primala abakavir/lamivudin jedanput na dan bila je neinferiorna skupini koja je primala te lijekove dvaput na dan, prema unaprijed određenoj granici neinferiornosti od -12% za primarnu mjeru ishoda od  $<80$  kopija/ml u 48. tjednu, kao i u 96. tjednu (sekundarna mjera ishoda), i za sve ostale ispitivane granične vrijednosti ( $<200$  kopija/ml,  $<400$  kopija/ml,  $<1000$  kopija/ml), koje su se sve nalazile značajno unutar spomenute granice neinferiornosti. Analize podskupina u kojima se ispitivala heterogenost doziranja jedanput na dan naspram doziranja dvaput na dan nisu pokazale značajan učinak spola, dobi ni virusnog opterećenja pri randomizaciji. Zaključci su potvrdili neinferiornost neovisno o metodi analize.

U 104 bolesnika koji su primili lijek Kivexa, uključujući one s tjelesnom težinom između 40 i 25 kg supresija virusa je bila slična.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Dokazano je kako je fiksna kombinacija abakavir/lamivudin (FDC) bioekvivalentna odvojenoj primjeni lamivudina i abakavira. To je dokazano u trosmjernoj križanoj studiji bioekvivalencije s jednom dozom FDC-a uzetom na tašte nasuprot 2 x 300 mg abakavira i 2 x 150 mg lamivudina tableta (natašte) nasuprot FDC uz visokokalorični obrok u zdravih dragovoljaca ( $n=30$ ). Na temelju površine pod krivuljom koncentracije u plazmi u ovisnosti o vremenu (AUC) i maksimalne koncentracije ( $C_{max}$ ) zaključeno je da natašte nema značajne razlike u opsegu apsorpcije svake komponente. Također nisu zapaženi klinički značajni učinci hrane na primjenu fiksne kombinacije natašte ili uz obrok. Ovi rezultati ukazuju da se fiksna kombinacija može uzimati neovisno o obroku. Farmakokinetička svojstva lamivudina i abakavira opisana su u daljnjem tekstu.

### Apsorpcija

Abakavir i lamivudin se brzo i dobro apsorbiraju iz gastrointestinalnog sustava nakon oralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost oralnog oblika abakavira u odraslih iznosi oko 83%, a lamivudina 80-85%. Srednje vrijeme ( $t_{max}$ ) u kojem se postiže maksimalna koncentracija u serumu je oko 1,5 sati za abakavir i 1 sat za lamivudin. Nakon pojedinačne doze od 600 mg abakavira, srednji  $C_{max}$  iznosi 4,26  $\mu\text{g/ml}$  (koeficijent varijacije (CV) 28%), a srednji  $AUC_{\infty}$  11,95  $\mu\text{g.h/ml}$  (CV 21%). Nakon višekratne peroralne primjene lamivudina u dozi od 300 mg jedanput na dan tijekom 7 dana srednji  $C_{max}$  u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 2,04  $\mu\text{g/ml}$  (CV 26%), a srednji  $AUC_{24}$  8,87  $\mu\text{g.h/ml}$  (CV 21%).

### Distribucija

Intravenska ispitivanja s abakavirom i lamivudinom pokazale su da prividni volumen distribucije iznosi oko 0,8 l/kg odnosno 1,3 l/kg. Ispitivanja o vezanju na proteine plazme *in vitro* pokazuju da se abakavir u terapijskim koncentracijama veže slabo do umjereno ( $\sim 49\%$ ) na proteine ljudske plazme. Lamivudin pokazuje linearnu farmakokinetiku u rasponu terapijskih doza i ograničeno se veže za proteine u plazmi *in vitro* ( $< 36\%$ ). To ukazuje na malu vjerojatnost interakcije s drugim lijekovima zbog potiskivanja s mjesta vezanja na proteine plazme.

Podaci pokazuju da abakavir i lamivudin penetriraju u središnji živčani sustav (SZS) i ulaze u cerebrospinalnu tekućinu (CST). Ispitivanja s abakavirom pokazuju omjer CST-a u odnosu na plazmatsku AUC između 30 do 44%. Opažene vrijednosti vršnih koncentracija su 9 puta veće nego  $IC_{50}$  abakavira od 0,08  $\mu\text{g/ml}$  ili 0,26  $\mu\text{M}$  kad se abakavir daje u dozi od 600 mg dvaput na dan.

Srednji omjer koncentracija lamivudina u likvoru i serumu 2-4 sata nakon peroralne primjene iznosi oko 12%. Stvarni opseg prodiranja lamivudina u središnji živčani sustav i povezanost s kliničkom djelotvornošću nije poznat.

### Biotransformacija

Abakavir se primarno metabolizira u jetri, a manje od 2% primijenjene doze izlučuje se renalnim putem u nepromijenjenom obliku. Glavni putevi metabolizma u čovjeka odvijaju se pomoću alkohol dehidrogenaze i glukuronidacije te se pri tome stvaraju 5'-karboksilna kiselina i 5'-glukuronid, koji čine oko 66% primijenjene doze. Ti se metaboliti izlučuju u urinu.

Metabolizam predstavlja manje važan put eliminacije lamivudina. Lamivudin se najvećim dijelom uklanja izlučivanjem putem bubrega u nepromijenjenom obliku. Vjerojatnost metaboličkih interakcija lamivudina s drugim lijekovima je mala zbog malog opsega metabolizma u jetri (5 - 10%).

### Eliminacija

Srednji poluvijek abakavira je oko 1,5 sati. Nakon višestrukih oralnih doza abakavira od 300 mg dva puta na dan nije bilo značajnog nakupljanja lijeka. Eliminacija abakavira odvija se putem jetrenog metabolizma s kasnijom ekskrecijom metabolita primarno putem urina. Metaboliti i nepromijenjeni abakavir čine oko 83% ukupne primijenjene doze koja se izlučuje urinom. Ostatak se eliminira fecesom.

Zabilježeno poluvrijeme eliminacije lamivudina iznosi 18- 19 sati. Srednja vrijednost sistemskog klirensa lamivudina iznosi oko 0,32 l/h/kg, najvećim dijelom bubrežnim klirensom (>70%) preko organskog kationskog transportnog sistema. Studije u bolesnika s oštećenjem bubrega pokazuju da disfunkcija bubrega utječe na eliminaciju lamivudina. Ne preporučuje se primjena lijeka Kivexa u bolesnika s klirensom kreatinina < 30 ml/min jer se ne može provesti potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

### Unutarstanična farmakokinetika

U ispitivanju 20 bolesnika zaraženih virusom HIV-a, koji su primali abakavir u dozi od 300 mg dvaput na dan pri čemu su jednu dozu od 300 mg uzeli prije 24-satnog razdoblja uzimanja uzoraka, geometrijska sredina terminalnog unutarstaničnog poluvijeka karbovir-TP-a u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 20,6 sati u usporedbi s geometrijskom sredinom poluvijeka abakavira u plazmi od 2,6 sati.

U križnoj studiji 27 bolesnika zaraženih virusom HIV-a, unutarstanična izloženost karbovir-TP-u bila je veća pri doziranju od 600 mg abakavira jedanput na dan ( $AUC_{24,ss} + 32\%$ ,  $C_{max24,ss} + 99\%$  and  $C_{trough} + 18\%$ ) u usporedbi s 300 mg dvaput na dan. Za bolesnike koji dobivaju lamivudin u dozi od 300 mg jedanput na dan, terminalni unutarstanični poluvijek lamivudin-TP-a i poluvijek lamivudina u plazmi bili su slični (16-19 sati i 18-19 sati). U križnom ispitivanju na 60 zdravih dobrovoljaca, unutarstanični farmakokinetički parametri lamivudina-TP bili su slični ( $AUC_{24,ss}$  i  $C_{max24,ss}$ ) ili niži ( $C_{trough} - 24\%$ ) kad je lamivudin primijenjen u dozi od 300 mg jedanput na dan u odnosu na doziranje 150 mg dvaput na dan. Općenito, ovi podaci podupiru primjenu lamivudina u dozi od 300 mg i abakavira u dozi od 600 mg jedanput na dan u liječenju bolesnika s HIV infekcijom. Osim toga, djelotvornost i neškodljivost ove kombinacije primijenjene jedanput na dan dokazana je i u pivotalnoj kliničkoj studiji (CNA30021- vidjeti Kliničko iskustvo).

### Posebne populacije bolesnika

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Farmakokinetički podaci su dobiveni odvojeno za abakavir i lamivudin.

Abakavir se primarno metabolizira u jetri. Farmakokinetika abakavira ispitivana je u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh rezultat 5-6) koji su primili jednokratnu dozu od 600 mg; medijan (raspon) AUC vrijednosti bio je 24,1 (10,4 do 54,8)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ . Rezultati su pokazali prosječan (90% CI) porast AUC-a abakavira za 1,89 puta [1,32; 2,70] te produženje poluvremena eliminacije za 1,58 puta [1,22; 2,04]. Ne može se dati konačna preporuka za redukciju doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre zbog znatnih varijacija u izloženosti abakaviru.

Podaci dobiveni u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre pokazuju da oštećenje jetrene funkcije ne utječe značajno na farmakokinetiku lamivudina.

Na temelju podataka dobivenih za abakavir, Kivexa se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Farmakokinetički podaci dostupni su pojedinačno za abakavir i lamivudin. Abakavir se primarno metabolizira putem jetre, a manje od 2% se izlučuje urinom u nepromijenjenom obliku. Farmakokinetika abakavira u bolesnika s završnim stadijem bubrežne bolesti slična je kao u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Ispitivanja s lamivudinom pokazuju da su zbog smanjenog klirensa koncentracije u plazmi povećane (AUC) u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Ne preporučuje se primjena lijeka Kivexa u bolesnika s klirensom kreatinina  $< 30 \text{ ml}/\text{min}$  jer se ne može provesti potrebna prilagodba doze.

#### *Starije osobe*

Nisu dostupni farmakokinetički podaci u bolesnika starijih od 65 godina.

#### *Djeca*

Abakavir se brzo i dobro apsorbira iz oralnih formulacija kad se primjenjuje djeci. Ispitivanja pedijatrijske farmakokinetike pokazala su da doziranje jedanput na dan daje  $\text{AUC}_{24}$  ekvivalentan doziranju dvaput na dan pri istoj sveukupnoj dnevnoj dozi i za formulaciju oralne otopine i za formulaciju tablete.

Apsolutna bioraspoloživost lamivudina (oko 58 do 66%) bila je niža i varijabilnija u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 12 godina. Međutim, ispitivanja pedijatrijske farmakokinetike s formulacijom tablete pokazala su da doziranje jedanput na dan daje  $\text{AUC}_{24}$  ekvivalentan doziranju dvaput na dan za istu sveukupnu dnevnu dozu.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

S izuzetkom negativnog mikronukleusnog testa u štakora *in vivo*, nema dostupnih podataka o učincima kombinacije abakavira i lamivudina u životinja.

#### Mutagenost i kancerogenost

Ni abakavir ni lamivudin nisu bili mutageni u bakterijskim testovima, ali poput mnogih analoga nukleozida, oni inhibiraju replikaciju stanične DNA u testovima na sisavcima *in vitro* npr. na stanicama limfoma miša. Rezultati mikronukleusnog testa u štakora *in vivo* s kombinacijom abakavira i lamivudina bili su negativni.

Lamivudin nije pokazao nikakvu genotoksičnu aktivnost u studijama *in vivo* pri dozama koje uzrokuju koncentracije u plazmi do 40-50 puta više od kliničkih koncentracija. Ispitivanja su pokazala da visoke koncentracije abakavira danih *in vitro* i *in vivo* imaju slabi potencijal za izazivanje kromosomskih oštećenja.



Kancerogeni potencijal kombinacije abakavira i lamivudina nije ispitivan. U ispitivanjima kancerogenosti pri dugotrajnoj primjeni oralnih doza u štakora i miševa, lamivudin nije pokazao nikakav kancerogeni potencijal. Ispitivanja kancerogenosti oralno primijenjenog abakavira u miševa i štakora pokazala su porast incidencije malignih i nemalignih tumora. Maligni tumori javljali su se na prepucijskoj žlijezdi u mužjaka i klitoralnoj žlijezdi u ženki obje vrste, te u štakora na štitnoj žlijezdi u mužjaka te u jetri, mokraćnom mjehuru, limfnim čvorovima i potkožnom tkivu u ženki.

Većina tih tumora nastala je pri najvišim dozama abakavira od 330 mg/kg/dan u miševa i 600 mg/kg/dan u štakora. Izuzetak je tumor prepucijske žlijezde koji se javljao pri dozi od 110 mg/kg u miševa. Sistemska izloženost pri kojoj nije bilo nikakvog učinka u miševa i štakora bila je do 3 i 7 puta veća od sistemske izloženosti u ljudi tijekom terapije. Iako klinički značaj ovih rezultata nije poznat, ovi podaci ukazuju da potencijalna klinička dobrobit nadmašuje kancerogeni rizik za ljude.

#### Toksičnost višekratnih doza

U toksikološkim ispitivanjima pokazalo se da abakavir povećava težinu jetre u štakora i majmuna. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat. Nema dokaza iz kliničkih ispitivanja koji bi ukazivali da je abakavir hepatotoksičan. Osim toga, u ljudi nije zabilježena autoindukcija metabolizma abakavira niti indukcija metabolizma drugih lijekova koji se metaboliziraju u jetri.

Nakon dvogodišnje primjene abakavira primijećena je blaga degeneracija miokarda u miševa i štakora. Sistemska izloženost bila je 7 do 24 puta veća od predviđene sistemske izloženosti u ljudi. Klinički značaj ovog nalaza nije određen.

#### Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na životinjama pokazalo se da lamivudin i abakavir prolaze placentarnu barijeru.

Lamivudin nije pokazao teratogeni učinak u ispitivanjima na životinjama, ali bilo je znakova koji su ukazivali na porast rane smrtnosti embrija u zečeva pri relativno niskoj sistemskoj izloženosti usporedivoj s onom koja se postiže u ljudi. Sličan učinak nije uočen u štakora čak niti pri izuzetno visokoj sistemskoj izloženosti.

Abakavir je pokazao toksičnost za razvoj embrija i fetusa u štakora, ali ne i u zečeva. Ovi nalazi uključuju smanjenu fetalnu tjelesnu težinu, fetalni edem i porast varijacija/malformacija kostura, rane intrauterine smrtnosti i mrtvorodenčadi. Iz tih podataka o embriofetalnoj toksičnosti ne mogu se izvući zaključci o teratogenom potencijalu abakavira.

Ispitivanja o fertilitnosti u štakora pokazuju da abakavir i lamivudin nisu imali učinaka na fertilitnost mužjaka ni ženki.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

magnezijev stearat  
celuloza, mikrokristalična  
natrijev škroboglikolat.

#### Ovojnica tablete

Opadry Orange YS-1-13065-A koja sadrži:

hipromelozu  
titanijev dioksid  
makrogol 400  
polisorbat 80  
“sunset yellow FCF” (E110)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

30 tableta u neprozirnom bijelom (PVC/PVDC-Al/papir) blister pakiranju sa sigurnosnom folijom za djecu.

Višestruko pakiranje sadrži 90 (3 pakiranja od 30) tableta u neprozirnom bijelom (PVC/PVDC-Al/papir) blister pakiranju sa sigurnosnom folijom za djecu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 17. prosinca 2004.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 17. studenog 2014.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (Vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA BLISTER PAKIRANJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Kivexa 600 mg/300 mg filmom obložene tablete  
abakavir/lamivudin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg abakavira (u obliku abakavirsulfata) i 300 mg lamivudina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži sunset yellow (E110), za ostale informacije vidjeti uputu

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), (AKO JE POTREBNO)**

Odvojite priloženu Karticu s upozorenjem, jer sadrži važne sigurnosne informacije.

UPOZORENJE! U slučaju simptoma koji upućuju na reakciju preosjetljivosti ODMAH kontaktirajte svog liječnika.

"Povuci ovdje"

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP



**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/04/298/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

kivexa

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**Vanjska naljepnica za 90 (3 pakiranja od 30 tableta) (sa Plavim okvirom) omotanih u prozirnu plastičnu foliju**

**1. NAZIV LIJEKA**

Kivexa 600 mg/300 mg filmom obložene tablete  
abakavir/lamivudin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg abakavira (u obliku abakavirsulfata) i 300 mg lamivudina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži sunset yellow (E110), za ostale informacije vidjeti uputu

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Višestruko pakiranje koje sadrži 90 (3 pakiranja s 30) filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

UPOZORENJE! U slučaju simptoma koji upućuju na reakciju preosjetljivosti ODMAH kontaktirajte svog liječnika.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/04/298/003

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**Višestruko pakiranje koje sadrži 90 (3 pakiranja svako sa po 30 tableta) (bez Plavog okvira)  
VANJSKA KUTIJA BLISTER PAKIRANJA  
30 TABLETA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Kivexa 600 mg/300 mg filmom obložene tablete  
abakavir/lamivudin

**2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg abakavira (u obliku abakavirsulfata) i 300 mg lamivudina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži sunset yellow (E110), za ostale informacije vidjeti uputu

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 filmom obloženih tableta  
Sastavni dio višestrukog pakiranja, nije za prodaju odvojeno

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Odvojite priloženu Karticu s upozorenjem, jer sadrži važne sigurnosne informacije

**UPOZORENJE!** U slučaju simptoma koji upućuju na reakciju preosjetljivosti ODMAH kontaktirajte svog liječnika.

"Povuci ovdje"

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET****13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kivexa

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**1. NAZIV LIJEKA**

Kivexa 600 mg/300 mg tablete  
abakavir/lamivudin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

ViiV Healthcare BV

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## KIVEXA TABLETE KARTICA S UPOZORENJEM

### STRANA 1

**VAŽNO - KARTICA S UPOZORENJEM**  
**Kivexa (abakavir / lamivudin) tablete**  
**Ovu karticu uvijek nosite sa sobom**

Budući da Kivexa sadrži abakavir, neki bolesnici koji uzimaju lijek Kivexa mogu razviti reakciju preosjetljivosti (ozbiljnu alergijsku reakciju) koja **može biti opasna po život** ako se nastavi s uzimanjem lijeka Kivexa.

**ODMAH SE JAVITE SVOM LIJEČNIKU** koji će Vam savjetovati **trebate li prestati uzimati lijek Kivexa ako:**

- 1) **dobijete osip po koži ILI**
- 2) **razvijete jedan ili više simptoma iz barem DVIJE od sljedećih skupina:**
  - vrućica
  - nedostatak zraka, grlobolja ili kašalj
  - mučnina ili povraćanje ili proljev ili bol u trbuhu
  - težak umor ili osjećaj boli u cijelom tijelu ili opći osjećaj bolesti

Ako ste zbog takve reakcije prestali uzimati lijek Kivexa, **VIŠE NIKADA NE SMIJETE UZIMATI** lijek Kivexa niti druge lijekove koji sadrže abakavir (npr. Ziagen, Triumeq ili Trizivir), jer se **unutar nekoliko sati** može razviti po život opasno sniženje krvnog tlaka ili smrt.

(pogledajte drugu stranu)

### STRANA 2

Ako mislite da imate reakciju preosjetljivosti na lijek Kivexa morate odmah kontaktirati svog liječnika. Zapišite podatke svog liječnika:

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

**Ako Vaš liječnik nije dostupan, morate odmah zatražiti medicinsku pomoć negdje drugdje (npr. odjel hitne pomoći u najbližoj bolnici).**

Za općenite informacije o lijeku Kivexa kontaktirajte [ovdje navesti naziv i telefonski broj lokalne podružnice]

## **B. UPUTA O LIJEKU**



## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Kivexa 600 mg/300 mg filmom obložene tablete abakavir/lamivudin

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **VAŽNO — Reakcije preosjetljivosti**

**Kivexa sadrži abakavir** (koji je također djelatna tvar u lijekovima kao što su **Trizivir, Triumeq i Ziagen**). Neki bolesnici koji uzimaju abakavir mogu razviti **reakciju preosjetljivosti** (ozbiljnu alergijsku reakciju) koja može biti opasna po život ako se nastavi s uzimanjem lijekova koji sadrže abakavir.

**Pažljivo pročitajte sve informacije u okviru “Reakcije preosjetljivosti” u dijelu 4.**

Pakiranje lijeka Kivexa sadrži i **Karticu s upozorenjem**, kako bi podsjetila Vas i medicinsko osoblje na moguću preosjetljivost na abakavir. **Molimo da tu karticu odvojite i nosite je uvijek sa sobom.**

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Kivexa i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Kivexa
3. Kako uzimati lijek Kivexa
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Kivexa
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Kivexa i za što se koristi**

**Kivexa je namijenjena liječenju infekcije HIV-om (virusom humane imunodeficijencije) u odraslih, adolescenata i djece tjelesne težine od najmanje 25 kg.**

Kivexa sadrži dvije djelatne tvari koje se koriste u liječenju HIV infekcija: abakavir i lamivudin. One pripadaju skupini antiretrovirusnih lijekova, nazvanih *inhibitorima reverzne transkriptaze analoga nukleozida (NRTI)*.

Kivexa ne liječi u potpunosti infekciju HIV-a, već smanjuje količinu virusa u Vašem tijelu i održava je na niskoj razini. Istodobno povećava broj CD4 stanica u Vašem tijelu. CD4 stanice su vrsta bijelih krvnih stanica koje imaju važnu ulogu pomaganja Vašem organizmu u obrani od infekcije.

Ne odgovaraju svi bolesnici na liječenje lijekom Kivexa na isti način. Vaš liječnik će nadzirati učinkovitost liječenja.

## 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Kivexa

### Nemojte uzimati lijek Kivexa

- ako ste **alergični** (*preosjetljivi*) na abakavir (ili bilo koji lijek koji sadrži abakavir npr. **Trizivir, Triumeq** ili **Ziagen**), lamivudin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

**Pozorno pročitajte sve informacije o reakcijama preosjetljivosti u dijelu 4.**

**Provjerite sa svojim liječnikom** ako mislite da se to odnosi na Vas. **Nemojte uzeti lijek Kivexa.**

### Budite posebno oprezni s lijekom Kivexa

Neki bolesnici koji uzimaju lijek Kivexa ili drugu kombiniranu terapiju za HIV su pod većim rizikom od razvoja ozbiljnih nuspojava. Stoga morate biti svjesni dodatnih rizika:

- ako imate **umjerenu ili tešku bolest jetre**
- ako ste nekada imali **bolest jetre**, uključujući hepatitis B ili C (ako imate infekciju virusom hepatitisa B nemojte prestajati uzimati lijek Kivexa bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom, jer bi se hepatitis mogao vratiti)
- ako ste ozbiljno **pretili** (posebice ako ste žena)
- ako imate **tegoba s bubrežima**

**Obavijestite svog liječnika prije uzimanja lijeka Kivexa ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas.** Možda ćete trebati dodatne pretrage, uključujući krvne pretrage, dok uzimate terapiju. **Pogledajte dio 4 za više informacija.**

### Reakcije preosjetljivosti na abakavir

Čak i u bolesnika koji nemaju gen HLA-B\*5701 može se razviti **reakcija preosjetljivosti** (ozbiljna alergijska reakcija).

**Pozorno pročitajte sve informacije o reakcijama preosjetljivosti u dijelu 4 ove upute.**

### Rizik od kardiovaskularnih događaja

Ne može se isključiti da abakavir može povećati rizik od nastanka kardiovaskularnih događaja (problema sa srcem i krvnim žilama).

**Obavijestite svog liječnika** ako imate problema sa srcem i krvnim žilama, ako pušite ili imate druge bolesti koje mogu povećati rizik od bolesti srca i krvnih žila kao što su visoki krvni tlak ili dijabetes. Nemojte prestati uzimati lijek Kivexa, osim ako Vam to nije savjetovao liječnik.

### Obratite pozornost na važne simptome

Neki ljudi koji uzimaju terapiju za liječenje HIV infekcije razvijaju i druga stanja koja mogu biti ozbiljna. Zbog toga morate biti upoznati sa važnim znakovima i simptomima na koje treba obratiti pozornost prilikom uzimanja lijeka Kivexa.

**Pozorno pročitajte informacije “Ostale moguće nuspojave u kombiniranoj terapiji za HIV” u dijelu 4 ove upute.**

### Drugi lijekovi i Kivexa

**Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate** ili ste nedavno uzimali bilo koje druge lijekove uključujući biljne lijekove i druge lijekove koje ste kupili bez recepta.

Zapamtite da svakako obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako započnete uzimati nove lijekove dok uzimate istodobno lijek Kivexa.

### Ovi lijekovi se ne smiju uzimati zajedno s lijekom Kivexa:

- emtricitabin, za liječenje **infekcije HIV-om**

- drugi lijekovi koji sadrže lamivudin, za liječenje infekcije HIV-om ili hepatitisom B
- visoke doze trimetoprima/sulfametoksazola, antibiotika.
- kladribin, za liječenje leukemije srpastih stanica

**Obavijestite svog liječnika** ako se liječite bilo kojim od navedenih lijekova.

### **Neki lijekovi imaju interakciju s lijekom Kivexa**

Oni uključuju:

- **fenitoin** za liječenje **epilepsije**.  
**Obavijestite svog liječnika** ako uzimate fenitoin. Liječnik bi Vas trebao nadzirati dok uzimate lijek Kivexa.
- **metadon**, koji se koristi kao **nadmjesna terapija za heroin**. Abakavir povećava brzinu kojom se metadon uklanja iz organizma. Ako uzimate metadon, biti ćete nadzirani zbog razvoja simptoma odvikavanja. Vaša doza metadona će se trebati prilagoditi.  
**Obavijestite svog liječnika** ako uzimate metadon.
- lijekovi (obično u tekućem obliku) koji sadrže **sorbitol i druge šećerne alkohole** (poput ksilitola, manitola, laktitola ili maltitola), ako se uzimaju redovito.

**Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika** ako uzimate bilo koji od navedenih lijekova.

- **Riocigvat**, za liječenje **visokog krvnog tlaka u krvnim žilama** (plućnim arterijama) koje dovode krv iz srca u pluća. Liječnik će Vam možda trebati smanjiti dozu riocigvata budući da abakavir može povećati razinu riocigvata u krvi.

### **Trudnoća**

**Kivexa se ne preporučuje za primjenu tijekom trudnoće.** Kivexa i slični lijekovi mogu uzrokovati nuspojave u nerođene djece. Ako ste lijek Kivexa uzimali tijekom trudnoće, postoji mogućnost da liječnik zatraži redovito provođenje pretraga krvi i drugih dijagnostičkih pretraga kako bi pratio razvoj vašega djeteta. U djece čije su majke tijekom trudnoće uzimale NRTI-jeve prevagnula je korist od zaštite protiv HIV-a u odnosu na rizike od nuspojava.

### **Dojenje**

Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Mala količina sastojaka lijeka Kivexa također može prijeći u majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Kivexa može uzrokovati nuspojave koje bi mogle utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

**Razgovarajte sa svojim liječnikom** o Vašoj sposobnosti upravljanja vozilima ili rada sa strojevima dok uzimate lijek Kivexa.

### **Važne informacije o nekim pomoćnim tvarima u Kivexa tabletama**

Kivexa sadrži bojilo pod nazivom “sunset yellow” (E110), koje može uzrokovati alergijske reakcije u nekih bolesnika.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

### 3. Kako uzimati lijek Kivexa

Uvijek uzimajte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

**Preporučena doza lijeka Kivexa za odrasle, adolescente i djecu tjelesne težine 25 kg ili više je jedna tableta jedanput na dan.**

Tabletu progutajte cijelu s malo vode. Kivexa se može uzimati s ili bez hrane.

#### **Ostanite u redovitom kontaktu sa svojim liječnikom**

Kivexa pomaže u kontroliranju Vaše bolesti. Uvijek nastojte uzimati terapiju svakodnevno, kako se bolest ne bi pogoršala. No, i dalje možete razviti druge infekcije ili bolesti povezane s HIV infekcijom.

**Ostanite u kontaktu sa svojim liječnikom i nemojte prestati uzimati lijek Kivexa bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.**

#### **Ako uzmete više lijeka Kivexa nego što ste trebali**

Ako slučajno uzmete previše tableta, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika, ili se javite za savjet u hitnu službu najbliže bolnice.

#### **Ako ste zaboravili uzeti lijek Kivexa**

Ako zaboravite jednu dozu, uzmite je čim se sjetite, te nastavite s terapijom kao prije. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Važno je da lijek Kivexa uzimate redovito jer neredovito uzimanje može povećati rizik od reakcije preosjetljivosti.

#### **Ako prestanete uzimati lijek Kivexa**

Ako ste prestali uzimati lijek Kivexa iz bilo kojeg razloga, a osobito zbog mogućih nuspojava ili druge bolesti:

**Javite se svom liječniku prije nego je ponovno počnete uzimati.** Vaš liječnik će provjeriti jesu li Vaši simptomi bili povezani s reakcijom preosjetljivosti. Ako liječnik misli da bi mogli biti povezani, reći će Vam da više nikad ne uzimate lijek Kivexa ili bilo koji drugi lijek koji sadrži abakavir (npr. Trizivir, Triumeq ili Ziagen). Važno je da slijedite savjet liječnika.

Ako Vam je liječnik savjetovao da ponovno počnete uzimati lijek Kivexa, možda će Vas uputiti da prve doze uzmete na mjestu gdje Vam se u slučaju potrebe odmah može ukazati liječnička pomoć.

### 4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

U liječenju HIV infekcije nije uvijek moguće odrediti jesu li neke nuspojave uzrokovane lijekom Kivexa, drugim istodobno primijenjenim lijekovima ili su posljedica same bolesti. **Zato je vrlo važno da svog liječnika obavijestite o svim promjenama svog zdravstvenog stanja.**

Čak i u bolesnika koji nemaju gen HLA-B\*5701 može se razviti **reakcija preosjetljivosti** (ozbiljna alergijska reakcija), koja se u ovoj uputi opisuje u posebno označenom okviru "Reakcije preosjetljivosti".

**Vrlo je važno da je pročitate i razumijete informacije o toj ozbiljnoj reakciji.**

**Kao i niže navedene nuspojave za lijek Kivexa i druga stanja se mogu razviti za vrijeme kombinirane terapije za HIV.**

Stoga je važno pročitati informacije navedene u ovom dijelu ispod, pod naslovom “Ostale moguće nuspojave u kombiniranoj terapiji za HIV”.

### **Reakcije preosjetljivosti**

**Kivexa** sadrži **abakavir** (koji je isto djelatna tvar u lijekovima kao što su **Trizivir, Triumeq i Ziagen**). Abakavir može uzrokovati ozbiljnu alergijsku reakciju koja se naziva reakcijom preosjetljivosti. Te su reakcije preosjetljivosti primijećene češće u osoba liječenih lijekovima koji sadrže abakavir.

#### **Tko može zadobiti ovakve reakcije?**

Svatko tko uzima lijek Kivexa može razviti reakciju preosjetljivosti na abakavir koja može ugroziti život bolesnika, ako nastavi uzimati lijek Kivexa.

Prije ćete razviti takvu reakciju ako imate gen pod nazivom **HLA-B\*5701** (ali možete dobiti ovakvu reakciju i ako nemate taj gen). Trebali ste biti testirani na taj gen prije nego što Vam je Kivexa propisana. **Ako znate da imate taj gen, obavijestite svog liječnika prije uzimanja lijeka Kivexa.**

Reakcija preosjetljivosti razvila se u približno 3 do 4 na svakih 100 bolesnika koji su se liječili abakavirom u kliničkim ispitivanjima, a nisu imali gen HLA-B\*5701.

#### **Koji su simptomi?**

Najčešći simptomi su:

- **vrućica** (visoka temperatura) i **osip kože**.

Ostali česti simptomi su:

- mučnina, povraćanje, proljev, bol u truhu (abdomenu), izraziti umor.

Ostali simptomi uključuju:

Bolove u zglobovima ili mišićima, oticanje vrata, nedostatak zraka, grlobolju, kašalj, povremene glavobolje, upalu oka (konjunktivitis), vrijedovi u ustima, nizak krvni tlak, trnce ili utrnulost šaka ili stopala.

#### **Kada se javljaju ovakve reakcije?**

**Reakcije preosjetljivosti mogu započeti u bilo koje vrijeme terapije lijekom Kivexa, no najčešće tijekom prvih 6 tjedana liječenja.**

#### **Odmah obavijestite svog liječnika:**

**1 ako dobijete kožni osip ILI**

**2 ako se pojave simptomi iz barem dvije od sljedećih grupa simptoma:**

- vrućica
- nedostatak zraka, bolno grlo ili kašalj
- mučnina ili povraćanje, proljev ili bol u truhu
- osjećaj izrazitog umora ili stalnih tupih bolova, ili opći osjećaj bolesti.

**Vaš liječnik Vam može savjetovati da prestanete uzimati lijek Kivexa.**

### **Ako ste prestali uzimati lijek Kivexa**

Ako ste prestali uzimati lijek Kivexa zbog reakcije preosjetljivosti, **ne smijete VIŠE NIKADA uzimati lijek Kivexa ili bilo koji lijek koji sadrži abakavir (npr. Trizivir, Triumeq ili Ziagen).**

Ako to učinite, već unutar nekoliko sati krvni tlak Vam može pasti opasno nisko, što može uzrokovati smrt.

Ako ste prekinuli uzimati lijek Kivexa zbog bilo kojeg razloga — posebice zato što mislite da imate nuspojave ili neku drugu bolest:

**Obavijestite svog liječnika prije nego li ponovno započnete s terapijom.** Liječnik će provjeriti jesu li Vaši simptomi povezani s reakcijom preosjetljivosti. Ako liječnik misli da bi mogli biti povezani, reći će Vam da više nikad ne uzimate lijek Kivexa, ili bilo koji drugi lijek koji sadrži abakavir (npr. Trizivir, Triumeq ili Ziagen). Važno je da slijedite savjet liječnika.

Ponekad su se reakcije preosjetljivosti razvile u osoba koje su ponovno počele uzimati lijekove koji sadrže abakavir, a imale su samo jedan simptom naveden na Kartici s upozorenjima prije nego što su ga prestale uzimati.

Vrlo se rijetko reakcija preosjetljivosti razvila u bolesnika koji su ponovno počeli uzimati lijekove koji sadrže abakavir, a nisu imali nijedan simptom preosjetljivosti tijekom prethodne primjene tih lijekova.

Ako Vam je liječnik savjetovao da ponovno počnete uzimati lijek Kivexa, možda će Vas uputiti da prve doze uzmete na mjestu gdje Vam se u slučaju potrebe odmah može ukazati liječnička pomoć.

**Ako ste preosjetljivi na lijek Kivexa, vratite sve neiskorištene tablete na sigurno odlaganje.** Upitajte svog liječnika ili ljekarnika za savjet.

Pakiranje lijeka Kivexa sadrži **Karticu s upozorenjima**, koja služi da Vas i zdravstvene djelatnike podsjeti na reakcije preosjetljivosti. **Odvojite tu karticu i uvijek je nosite sa sobom.**

### Česte nuspojave

Mogu se pojaviti **u manje od 1 na 10** osoba:

- reakcija preosjetljivosti
- glavobolja
- povraćanje
- mučnina
- proljev
- bolovi u trbuhu
- gubitak apetita
- umor, gubitak energije
- vrućica (visoka temperatura)
- osjećaj opće slabosti i opća slabost
- teškoće pri spavanju (*nesanica*)
- mišićna bol i neugoda
- bol u zglobovima
- kašalj
- iritacija nosa ili curenje iz nosa
- kožni osip
- gubitak kose.

### Manje česte nuspojave

Mogu se pojaviti **u manje od 1 na 100** osoba i mogu se pokazati u krvnim pretragama:

- nizak broj crvenih krvnih stanica (*anemija*) ili nizak broj bijelih krvnih stanica (*neutropenija*)
- porast razine jetrenih enzima
- smanjenje broja trombocita, krvnih pločica važnih za zgrušavanje krvi (*trombocitopenija*).

## Rijetke nuspojave

Mogu se pojaviti **u manje od 1 na 1000** osoba:

- poremećaji jetre, kao što su „žutica“, povećana ili „masna“ jetra, upala (*hepatitis*)
- upala gušterače (*pankreatitis*)
- razgradnja mišićnog tkiva.

Rijetke nuspojave koje se mogu pojaviti u krvnim pretragama su:

- povišena razina enzima koji se zove *amilaza*

## Vrlo rijetke nuspojave

Mogu se pojaviti **u manje od 1 na 10 000** osoba:

- utrnulost, osjećaj trnaca na koži (mravinjanje),
- osjećaj slabosti u udovima
- kožni osip, koji može stvarati mjehuriće na koži i izgledati kao male mete (tamne točke u središtu, okružene svijetlim područjem s tamnim prstenom na rubu) (multiformni eritem)
- široko rasprostranjen osip s mjehurićima i ljuštenjima kože, posebice oko usta, nosa, očiju i genitalija (Stevens-Johnsonov sindrom) i u težim oblicima koji uzrokuju ljuštenje kože u više od 30% površine tijela (toksična epidermalna nekroliza)
- laktacidoza (nakupljanje mliječne kiseline u krvi)

**Ako primijetite bilo koji od navedenih simptoma hitno obavijestite liječnika.**

Vrlo rijetke nuspojave koje se mogu pojaviti u krvnim pretragama su:

- zatajenje stvaranja novih crvenih krvnih stanica iz koštane srži (*izolirana aplazija crvenih krvnih stanica*).

## Ako dobijete nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je **obavijestiti liječnika ili ljekarnika**. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

## Ostale moguće nuspojave u kombiniranoj terapiji za HIV

Kombinirana terapija kao što je Kivexa može uzrokovati druga stanja koja se mogu razviti za vrijeme liječenja HIV-a.

## Simptomi infekcije i upale

### Stare infekcije mogu se razbuktati

Osobe s uznapredovalom HIV infekcijom (AIDS) imaju oslabljen imunološki sustav te su sklonije razvoju ozbiljnih infekcija (*oportunističke infekcije*). Takve su infekcije možda bile "tihe" pa ih oslabljen imunološki sustav nije prepoznao prije početka liječenja. Nakon početka liječenja

imunološki sustav jača i može se boriti s infekcijom, što može uzrokovati simptome infekcije ili upale. Simptomi obično uključuju **vrućicu** te neke od sljedećih simptoma:

- glavobolju
- bol u trbuhu
- otežano disanje

Kako postaje snažniji, imunološki sustav u rijetkim slučajevima može napadati i zdravo tkivo u tijelu (*autoimuni poremećaji*). Simptomi autoimunih poremećaja mogu se razviti i više mjeseci nakon što počnete uzimati lijek za liječenje HIV infekcije. Simptomi mogu uključivati:

- osjećaj lupanja srca (brzi ili nepravilni otkucaji srca) ili nevoljno drhtanje
- hiperaktivnost (prekomjeren nemir i kretanje)
- slabost koja počinje u šakama i stopalima i širi se prema trupu.

**Ako dobijete bilo koji simptom infekcije** i upale ili ako primijetite neki od gore navedenih simptoma:

**Odmah obavijestite svog liječnika.** Nemojte uzimati druge lijekove za infekciju prije nego li se savjetujete sa svojim liječnikom.

### **Možete imati problema s kostima**

Neki bolesnici koji uzimaju kombiniranu terapiju za HIV razvijaju stanje koje se zove *osteonekroza*. U tom stanju dijelovi koštanog tkiva odumiru zbog smanjene opskrbe kosti krvlju. Stoga korisnici mogu razviti sljedeće stanje:

- ako su uzimali kombiniranu terapiju kroz duže razdoblje
- ako također uzimaju protuupalne lijekove zvane kortikosteroidi
- ako konzumiraju alkohol
- ako im je imunološki sustav vrlo oslabljen
- ako su suviše pretili.

### **Znakovi osteonekroze uključuju:**

- ukočenost zglobova
- stalna tupa bol i povremeni bolovi (posebice u kuku, koljenu ili ramenu)
- otežano kretanje.

Ako ste primijetili neki od ovih simptoma:

**Obavijestite svog liječnika.**

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Kivexa**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.



## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Kivexa sadrži

Djelatne tvari u jednoj Kivexa filmom obloženoj tableti su 600 mg abakavira (u obliku abakavirsulfata) i 300 mg lamivudina.

Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, natrijev škroboglikolat i magnezijev stearat u jezgri tablete. Ovojnica tablete sadrži „Opadry Orange YS-1-13065-A” koji sadrži hipromelozu, titanijev dioksid, makrogol 400, polisorbit 80 i boju “sunset yellow FCF ” (E110).

### Kako Kivexa izgleda i sadržaj pakiranja

Kivexa filmom obložene tablete imaju na jednoj strani utisnutu oznaku "GS FC2".

Narančaste su boje i oblika kapsule, a dostupne su u blister pakiranjima od 30 tableta i višestrukim blister pakiranjima od 90 (3 x 30) tableta.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

### Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

#### **България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

**Hrvatska**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**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)45 774 1600

**Κύπρος**  
ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

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

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

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

**România**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40800672524

**Slovenija**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

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

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

**PRILOG IV.**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

## **Znanstveni zaključci**

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za abakavir/lamivudin, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na podatke o kardiovaskularnim događajima kod primjene abakavira dostupne iz literature, uključujući vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je potrebno revidirati upozorenja i mjere opreza pri uporabi za lijekove koji sadrže abakavir kako bi se primjereno odrazile trenutno poznate informacije o kardiovaskularnim događajima te da, sukladno važećim smjernicama za liječenje, u informacije o lijeku također treba uvrstiti preporuku o izbjegavanju primjene lijekova koji sadrže abakavir u bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom. PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže abakavir/lamivudin.

Nakon ocjene PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za preporuku.

## **Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Na temelju znanstvenih zaključaka za abakavir/lamivudin, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) abakavir/lamivudin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.