

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Kivexa 600 mg/300 mg filmtabletta

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

600 mg abakavir (szulfát formájában) és 300 mg lamivudin filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok): 1,7 mg sunset yellow FCF (E110) tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Filmtabletta (tabletta).

Narancssárga, filmbevonatú, hosszúkás tabletta, egyik oldalon GS FC2 bevéssel.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

A Kivexa a humán immunhiány vírussal (HIV) fertőzött felnőttek, serdülők és legalább 25 kg testtömegű gyermekek kombinált antiretrovirális kezelésére javallott (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Az abakavir-terápia megkezdése előtt valamennyi HIV-fertőzött betegen HLA-B\*5701 allél hordozás szűrést kell végezni, rasszbeli hovatartozástól függetlenül (lásd 4.4 pont). Az abakavir nem alkalmazható olyan betegeknél, akikről ismert, hogy HLA-B\*5701 allél hordozók.

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A terápiát HIV-fertőzöttek kezelésében jártas orvosnak kell elrendelnie.

#### Adagolás

*Felnőttek, serdülők és legalább 25 kg testtömegű gyermekek:*

A Kivexa ajánlott adagja naponta egyszer egy tabletta.

*25 kg alatti testtömegű gyermekek:*

A Kivexa nem adható 25 kg-nál kisebb súlyú gyermekeknek, mivel állandó összetételű tabletta, és dóziscsökkentésre nincs mód.

A Kivexa állandó összetételű tabletta, ezért olyan betegeknek nem adható, akiknél az adag módosítására van szükség. Arra az esetre, ha az egyik hatóanyag adagolásának leállítása vagy adagjának módosítása szükséges, az abakavirt és a lamivudint külön-külön tartalmazó készítmények rendelkezésre állnak. Ezekben az esetekben a kezelőorvosnak figyelembe kell vennie az adott készítmények alkalmazási előírását.

#### *Különleges betegcsoportok*

##### *Idősek:*

Jelenleg nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok 65 évesnél idősebb betegekre

vonatkozóan. Ebben a korcsoportban különös gondossággal ajánlott eljárni az életkorral összefüggő változások miatt, mint például a vesefunkció beszűkülése és a hematológiai paraméterek megváltozása.

*Vesekárosodás:*

A Kivexa nem javasolt olyan betegeknek, akiknél a kreatinin clearance <50 ml/perc, mivel a szükséges adagmódosítás nem valósítható meg (lásd 5.2 pont).

*Májkárosodás:*

Az abakavirt elsősorban a máj metabolizálja. Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre klinikai adatok, azért az abakavir alkalmazása nem ajánlott, ha nem feltétlenül indokolt. Enyhe májkárosodásban (Child-Pugh érték 5-6) szenvedő betegeknél szoros megfigyelés szükséges, beleértve az abakavir plazmaszintjének monitorozását, amennyiben ez megoldható (lásd 4.4 és 5.2 pont).

*Gyermekek:*

A Kivexa biztonságosságát és hatásosságát 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban találhatóak, de adagolási ajánlás nem adható.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Kivexa táplálékkal együtt vagy anélkül egyaránt bevehető.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Lásd 4.4 és 4.8 pont.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Ez a pont az abakavirra és a lamivudinra vonatkozó különleges figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket tartalmazza. A Kivexa-ra vonatkozó további óvintézkedések vagy figyelmeztetések nincsenek.

Miközben az antiretrovirális kezeléssel biztosított hatásos vírus-szuppresszió bizonyítottan jelentősen csökkenti a szexuális úton történő vírusátvitelt, a vírus átadásának kockázata így sem zárható ki. Az átvitel megelőzésére érdekében a nemzeti irányelveknek megfelelő óvintézkedéseket kell tenni.

***Túlérzékenységi reakciók*** (lásd még 4.8 pont):

Az abakavir a túlérzékenységi reakciók kockázatával jár (lásd 4.8 pont), amelyek jellemzői a láz és/vagy a bőrkiütés egyéb olyan tünetekkel, amelyek több szerv érintettségét jelzik. Az abakavir alkalmazása során túlérzékenységi reakciókat figyeltek meg, amelyek némelyike életveszélyes, ritkán pedig halálos kimenetelű volt, ha nem kezelték megfelelően.

Az abakavir okozta túlérzékenységi reakciók kialakulásának kockázata magas az igazoltan HLA-B\*5701 allél-pozitív betegeknél. Azonban jelentettek abakavir okozta túlérzékenységi reakciókat alacsonyabb gyakorisággal olyan betegeknél is, akik nem hordozzák ezt az allélt.

Ezért az alábbi intézkedéseket be kell tartani:

- A HLA-B\*5701 státuszt a kezelés megkezdése előtt mindig dokumentálni kell.
- Kivexa-kezelést sohasem szabad kezdeményezni pozitív HLA-B\*5701 státuszú betegeknél és

olyan negatív HLA-B\*5701 státuszúaknál, akiknél abakavir-tartalmú kezelési rend (pl. Ziagen, Trizivir, Triumeq) korábbi alkalmazása során abakavir okozta túlérzékenységi reakciót gyanítottak.

- Túlérzékenységi reakció gyanúja esetén **a Kivexa alkalmazását haladéktalanul abba kell hagyni**, még a HLA-B\*5701 allél hiányában is. A Kivexa-kezelés leállításának késlekedése a túlérzékenységi reakció kialakulását követően életveszélyes reakcióhoz vezethet.
- A Kivexa-kezelés túlérzékenységi reakció gyanúja miatti leállítása után **Kivexa-val vagy más abakavir-tartalmú gyógyszerrel** (pl. Ziagen, Trizivir, Triumeq) **történő kezelést tilos újra kezdeni**.
- Az abakavir-tartalmú kezelés abakavir túlérzékenységi reakció gyanúját követően történő újraindítása a tünetek órákon belüli hirtelen visszatérését eredményezheti. Ez a recidíva rendszerint súlyosabb, mint az első megjelenés volt, és életet veszélyeztető hypotonia, valamint halálozás is bekövetkezhet.
- Az abakavir-kezelés újratevésének elkerülése érdekében azokat a betegeket, akiknél túlérzékenységi reakció gyanúja állt fenn, utasítani kell arra, hogy semmisítsék meg a megmaradt Kivexa tablettáikat.
- Az abakavir túlérzékenységi reakció klinikai leírása

Az abakavir okozta túlérzékenységi reakció jellemzőit jól jellemezték a klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követő ellenőrzés során. A tünetek rendszerint az abakavir-kezelés megkezdésétől számított első hat hét során jelennek meg (a kialakulásig terjedő átlagos időtartam 11 nap), **azonban ezek a reakciók a kezelés során bármikor kialakulhatnak**.

Majdnem mindegyik abakavir túlérzékenységi reakció lázzal és bőrkiütéssel társul. Az abakavir túlérzékenységi reakció részeként megfigyelt egyéb panaszok és tünetek részletes leírása a 4.8 pontban szerepel („Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” rész), beleértve a légúti és a gastrointestinális tüneteket is. Fontos tudni, hogy az ilyen tünetek **a túlérzékenységi reakció tévesen, légzőszervi betegségként (pneumonia, bronchitis, pharyngitis) vagy gastroenteritisként történő diagnosztizálásához vezethetnek**.

A túlérzékenységi reakcióval kapcsolatos tünetek a kezelés folytatásával rosszabbodnak, és életveszélyessé is válhatnak. Ezek a tünetek általában megszűnnek az abakavir kezelés leállításával. Ritka esetekben azoknál a betegeknél is kialakultak néhány órán belül életveszélyes reakciók az abakavir-kezelés újraindításakor, akik korábban nem túlérzékenységi reakció miatt hagyták abba az abakavir alkalmazását (lásd 4.8 pont, „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” rész). A kezelés újraindítását ilyen betegek esetében olyan intézményben kell végezni, ahol azonnali orvosi segítség áll rendelkezésre.

#### Testtömeg és anyagcsere- paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

#### Pancreatitis

Pancreatitist leírtak, de annak okozati összefüggése a lamivudinval és az abakavirral bizonytalan.

#### A virológiai sikertelenség kockázata

- Hármas nukleozid kezelés: Nagy arányú virológiai sikertelenségről és korai szakaszban kialakuló

rezisztenciáról érkeztek jelentések, amikor az abakavirt tenofovir-dizoproxil-fumaráttal és lamivudinnal kombinálták, napi egyszeri adagolásban.

- A Kivexa alkalmazása során a virológiai sikertelenség kockázata nagyobb lehet, mint más terápiás lehetőségek esetén (lásd 5.1 pont).

### Májbetegség

A Kivexa biztonságosságát és hatékonyságát még nem igazolták olyan betegek esetében, akiknek valamilyen jelentős májbetegsége is volt. A Kivexa alkalmazása nem ajánlott közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Azoknál a betegeknél, akiknél már előzetesen kialakult májműködési zavar, beleértve a krónikus aktív hepatitist, nagyobb gyakorisággal jelentkeznek májfunkció-rendellenességek a kombinált antiretrovirális kezelés során, és ezért őket a szokásos módon ellenőrizni kell. Ha az ilyen betegek májbetegségének rosszabbodása tapasztalható, mérlegelni kell a kezelés megszakítását vagy leállítását.

### Krónikus hepatitis B vagy C vírus társfertőzésben szenvedő betegek

A krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő és kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegeknél fokozott a májat érintő súlyos és potenciálisan fatális kimenetelű mellékhatások kockázata. A hepatitis B vagy C egyidejű antivirális kezelése esetén ezen gyógyszerek alkalmazási előírását is figyelembe kell venni.

Ha a lamivudint egyidejűleg alkalmazzák a HIV és a hepatitis B (HBV) kezelésére, a lamivudin hepatitis B fertőzés kezelésére történő alkalmazásáról további információ az adott, HBV kezelésére javallott lamivudin-tartalmú készítmények alkalmazási előírásában található.

Ha az Kivexa kezelést leállítják HBV-vel is fertőzött betegeknél, ajánlatos mind a májfunkciós tesztek, mind a HBV replikáció markerek időszakonkénti ellenőrzése, mivel a lamivudin megvonása a hepatitis akut exacerbációját okozhatja (lásd az adott, HBV kezelésére javallott lamivudin-tartalmú készítmény alkalmazási előírását).

### Mitokondriális diszfunkció *in utero* expozíciót követően

A nukleozid/nukleotid analógok különböző mértékben befolyásolhatják a mitokondriális funkciót, ami a sztavudin, a didanozin és a zidovudin esetében a legkifejezettebb. Mitokondriális diszfunkcióról számoltak be azoknál a HIV negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy születés után nukleozid analóg expozíciónak voltak kitéve. Ezek az esetek túlnyomórészt zidovudint tartalmazó kezelésekkel összefüggésben léptek fel. A legfontosabb jelentett mellékhatások haematológiai eltérések (anaemia, neutropenia) és anyagcserezavarok (hyperlactataemia, hyperlipasaemia) voltak. Ezek a mellékhatások gyakran átmenetiek voltak. Ritkán késői neurológiai zavarokról is beszámoltak (hypertonia, görcs, viselkedési zavarok). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarokról van-e szó. Ezeket az eredményeket minden olyan, *in utero* nukleozid/nukleotid analóg-expozíciónak kitett gyermeknél figyelembe kell venni, akinél ismeretlen etiológiájú, súlyos klinikai tünetek, különösen neurológiai tünetek jelentkeznek. Ezek az eredmények nem befolyásolják az antiretrovirális terápiára vonatkozó nemzeti ajánlásokat, amelyeket terhes nők számára, a HIV vertikális átvitelének megelőzése céljából dolgoztak ki.

### Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénekkal szemben gyulladásozó reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* okozta

pneumonia (amit gyakran PCP-nek neveznek). Bármilyen gyulladásoos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását szintén jelentették immunreaktiváció esetén, azonban a jelentések szerint a kialakulás időpontja változó, és ezek az események akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak.

### Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

### Opportunista fertőzések

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a Kivexa, illetve bármely más antiretrovirális terápia nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést, és a szervezetükben ennek ellenére kialakulhatnak oportunistá fertőzések és a HIV-fertőzés egyéb szövődményei. Ezért a betegeket a HIV-hez kapcsolódó betegségek kezelésében gyakorlott orvosoknak kell gondos klinikai megfigyelés alatt tartani.

### Myocardialis infarctus

Obszervációs vizsgálatokban összefüggést mutattak ki a myocardialis infarctus és az abakavir alkalmazása között. Főként antiretrovirális kezelésben már részesült betegeket vizsgáltak. A klinikai vizsgálatokból származó adatok szerint korlátozott számban előfordult myocardialis infarctus, és nem zárható ki a kockázat kismérvű növekedése. Összességében volt némi ellentmondásosság az obszervációs kohorsz és a randomizált vizsgálatokból származó adatok között, így az ok-okozati összefüggés az abakavir-kezelés és a myocardialis infarctus kockázata között nem erősíthető meg, de nem is zárható ki. Ezidáig nincs olyan feltárt biológiai mechanizmus, mely megmagyarázná a kockázat potenciális növekedését. A Kivexa rendelésekor törekedni kell minden befolyásolható rizikófaktor (pl. dohányzás, magas vérnyomás, hyperlipidaemia) minimalizálására.

### Gyógyszerkölcsonhatások

A Kivexa nem szedhető együtt semmilyen más lamivudin-tartalmú gyógyszerrel vagy emtricitabin-tartalmú gyógyszerrel.

A lamivudin kladribinnel történő egyttadása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

### Segédanyagok

A Kivexa sunset yellow nevű azo-színezéket tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

## **4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók**

A Kivexa abakavirt és lamivudint tartalmaz, ezért minden, ezekre a hatóanyagokra külön-külön leírt kölcsonhatás a Kivexa alkalmazásakor is előfordulhat. Klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az abakavir és a lamivudin között nincs klinikailag jelentős interakció.

Az abakavirt az UDP glükuronil-transzferáz (UGT) enzimek és az alkohol-dehidrogenáz metabolizálja. Az UGT induktorok vagy inhibitorok és alkohol-dehidrogenáz révén eliminálódó vegyületek egyttes alkalmazása módosíthatja az abakavir expozícióját. A lamivudin vesén keresztül ürül. A lamivudin vizeletbe történő aktív renális szekréciója az organikus kation transzportereken

(OCT) keresztül zajlik. A lamivudin OCT inhibitorokkal történő együttes alkalmazása növelheti a lamivudin expozícióját.

Az abakavir és a lamivudin metabolizációjában nincs jelentős szerepe a citokróm P450 enzimeknek (pl. a CYP 3A4, a CYP 2C9 vagy a CYP 2D6) és se nem gátolják, se nem indukálják ezt az enzimszisztémát. Ezért csekély a kölcsönhatások lehetősége proteázgátlókkal, nem nukleozidokkal és más, a főbb P450 enzimek által metabolizált gyógyszerekkel.

A Kivexa nem szedhető együtt más, lamivudint tartalmazó készítménnyel (lásd 4.4 pont).

Az alábbi felsorolás nem tekinthető teljesnek, de jól jellemzi a vizsgált gyógyszer-csoportokat.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	Kölcsönhatás A változás geometriai átlaga (%) (Lehetséges mechanizmus)	Együttadásra vonatkozó ajánlás
<b>ANTIRETROVIRÁLIS GYÓGYSZEREK</b>		
Didanozin/abakavir	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Adagmódosítás nem szükséges.
Didanozin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	
Zidovudin/abakavir	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	
Zidovudin/lamivudin Zidovudin 300 mg egyszeri adag Lamivudin 150 mg egyszeri adag	Lamivudin: AUC ↔ Zidovudin: AUC ↔	
Emtricitabin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	A hasonlóság miatt a Kivexa-t nem szabad egyéb citidin-analógokkal, például emtricitabinnal együtt adni.
<b>FERTŐZÉS ELLENI GYÓGYSZEREK</b>		
Trimetoprim/szulfametoxazol (ko-trimoxazol)/abakavir	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Nem szükséges a Kivexa adagját módosítani.
Trimetoprim/szulfametoxazol (ko-trimoxazol)/lamivudin (160 mg/800 mg naponta egyszer 5 napig/300 mg egyszeri adag)	Lamivudin: AUC ↑40%  Trimetoprim: AUC ↔ Szulfametoxazol: AUC ↔  (Organikus kation transzporter gátlás)	Ha a ko-trimoxazollal történő egyidejű alkalmazás indokolt, akkor a betegeket klinikai megfigyelés alatt kell tartani. A <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia (PCP) és a toxoplazmózis kezelésében a nagy trimetoprim/szulfametoxazol adagokat nem vizsgálták és ezeket kerülni kell.
<b>ANTIMIKOBAKTERIÁLIS GYÓGYSZEREK</b>		
Rifampicin/abakavir	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.  UGT indukció révén kissé csökkenhet az abakavir plazma koncentrációja.	Nincs elegendő adat dózismódosítás ajánlásához.
Rifampicin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	

Gyógyszerek terápiás terület szerint	Kölcsönhatás A változás geometriai átlaga (%) (Lehetséges mechanizmus)	Együttadásra vonatkozó ajánlás
<b>ANTI-KONVULZÍV GYÓGYSZEREK</b>		
Fenobarbitál/abakavir	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.  UGT indukció révén kissé csökkenhet az abakavir plazmakoncentrációja.	Nincs elegendő adat ahhoz, hogy dózismódosítási ajánlást lehessen tenni.
Fenobarbitál/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	
Fenitoin/abakavir	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.  UGT indukció révén kissé csökkenhet az abakavir plazmakoncentrációja.	Nincs elegendő adat ahhoz, hogy dózismódosítási ajánlást lehessen tenni.  A fenitoin koncentrációkat figyelni kell.
Fenitoin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	
<b>ANTI-HISZTAMINOK (HISZTAMIN H2 RECEPTOR ANTAGONISTÁK)</b>		
Ranitidin/abakavir	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Adagmódosítás nem szükséges.
Ranitidin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.  Klinikailag jelentős kölcsönhatás nem valószínű. A ranitidint csak részben eliminálja a renális organikus kation rendszer.	
Cimetidin/abakavir	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Adagmódosítás nem szükséges.
Cimetidin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.  Klinikailag jelentős kölcsönhatás nem valószínű. A cimetidint csak részben eliminálja a renális organikus kation rendszer.	
<b>CITOTOXIKUMOK</b>		
Kladribin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.  A lamivudin <i>in vitro</i> gátolja a kladribin intracelluláris foszforilációját, amely klinikai körülmények között történő együttadásuk esetén a kladribin hatásvesztésének esetleges kockázatához vezet. Egyes klinikai megfigyelések szintén alátámasztják a lamivudin és a kladribin esetleges kölcsönhatását.	A lamivudin és a kladribin egyidejű alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).



Gyógyszerek terápiás terület szerint	Kölcsönhatás A változás geometriai átlaga (%) (Lehetséges mechanizmus)	Együttadásra vonatkozó ajánlás
<b>OPIOIDOK</b>		
Metadon/abakavir (40-90 mg naponta egyszer 14 napig/600 mg egyszeri adag, majd 600 mg naponta kétszer 14 napig)	Abakavir: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓35%  Metadon: CL/F ↑22%	Nem szükséges a Kivexa adagját módosítani.  A betegek többségénél nem valószínű, hogy a metadon adagját módosítani kell. Esetenként szükség lehet a metadon adagjának ismételt beállítására.
Metadon/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	
<b>RETINOIDOK</b>		
Retinoid vegyületek (pl. izotretinoin)/abakavir	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.  Interakció lehetséges, mert van közös eliminációs út az alkohol-dehidrogenáz révén.	Nincs elegendő adat ahhoz, hogy dózismódosítási ajánlást lehessen tenni.
Retinoid vegyületek (pl. izotretinoin)/lamivudin Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	
<b>EGYÉB GYÓGYSZEREK</b>		
Etanol/abakavir (0,7 g/kg egyszeri adag/600 mg egyszeri adag)	Abakavir: AUC ↑41% Etanol: AUC ↔  (Gátolja az alkohol-dehidrogenázt )	Adagmódosítás nem szükséges.
Etanol/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	
Szorbit oldat (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	300 mg lamivudin belsőleges oldat egyszeri adag  Lamivudin: AUC ↓ 14%, 32%, 36% C <sub>max</sub> ↓ 28%, 52%, 55%	Amikor csak lehetséges, elkerülendő a Combivir hosszabb időtartamú egyidejű alkalmazása szorbitot vagy egyéb, ozmotikus hatású polialkoholt vagy monoszacharid cukoralkoholt tartalmazó gyógyszerekkel (pl. xilit, mannit, laktit, maltit). Amennyiben a hosszabb ideig tartó egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, mérlegelendő a HIV-1 vírusterhelés gyakoribb monitorozása.

Rövidítések: ↑ = növekedés; ↓ = csökkenés; ↔ = nincs jelentős változás; AUC = koncentráció vs idő görbe alatti terület; C<sub>max</sub> = a megfigyelt legnagyobb koncentráció; CL/F = látszólagos orális clearance.

### Gyermekek

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Terhesség

Általános szabályként, amikor terhes nők HIV-fertőzésének kezelésére és ezzel együtt a HIV újszülöttre történő vertikális transzmissziója kockázatának csökkentésére antiretrovirális gyógyszerek alkalmazásáról döntenek, figyelembe kell venni az állatkísérletes adatokat és a terhes nőkkel kapcsolatos klinikai tapasztalatokat is.

Abakavirral végzett állatkísérletekben a fejlődő embryóra és foetusra gyakorolt toxicitást mutattak ki patkányokban, de nyulakban ezt nem észlelték. Lamivudinnal végzett állatkísérletekben nyulakban a korai embrionális halálozás növekedett, de patkányokban ezt nem észlelték (lásd 5.3 pont). A Kivexa hatóanyagai gátolhatják a sejt DNS replikációját, és az abakavir állatkísérletekben transzplacentális karcinogén hatást mutatott (lásd 5.3 pont). Ezeknek az eredményeknek a klinikai jelentősége nem ismert. Embereknél kimutatták, hogy az abakavir és a lamivudin átjutnak a placentán.

Abakavirral kezelt terhes nőknél az első trimeszterben történt expozícióról rendelkezésre álló 800 adat, és a második, valamint harmadik trimeszterben történt expozícióról elérhető több mint 1000 adat nem jelzett az abakavirral kapcsolatos malformációt okozó vagy foeto/neonatalis hatást. Lamivudinnal kezelt terhes nőknél az első trimeszterből származó több mint 1000 vizsgálati eredmény, és a második, valamint harmadik trimeszterben történt expozícióról elérhető több mint 1000 vizsgálati eredmény nem jelzett a lamivudinnal kapcsolatos malformációt okozó vagy foeto/neonatalis hatást. Nem állnak rendelkezésre adatok a Kivexa terhesség alatt történő alkalmazásáról, de ezen adatok alapján humán vonatkozásban malformatio kockázata nem valószínű.

Egyidejűleg hepatitiszrel is fertőzött betegeknél, akiket lamivudin-tartalmú gyógyszerekkel, például Kivexa-val, kezelnek, és akik ezt követően teherbe esnek, gondolni kell a hepatitis kiújulásának lehetőségére, amikor a lamivudin-kezelést leállítják.

### *Mitokondriális diszfunkció*

A nukleozid- és nukleotid-analógok *in vitro* és *in vivo* bizonyítottan különböző mértékű mitokondriális károsodást okoznak. Beszámoltak mitokondriális diszfunkcióról olyan HIV-negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy születés után nukleozid-analóg expozíciónak voltak kitéve (lásd 4.4 pont).

### Szoptatás

Az abakavir és metabolitjai kiválasztódnak a szoptató patkányok tejébe. Az abakavir az emberi anyatejbe szintén kiválasztódik.

Több mint 200, HIV-fertőzés miatt kezelt anya/gyermek pár vizsgálata alapján a lamivudin szérumkoncentrációja a HIV miatt kezelt anyák szoptatott csecsemőiben nagyon alacsony (az anyai szérumkoncentráció kevesebb, mint 4%-a), és folyamatosan csökken, így amikor a csecsemők elérik a 24 hetes kort, már nem kimutatható. Nem állnak rendelkezésre adatok az abakavir és a lamivudin három hónaposnál fiatalabb csecsemők esetében történő biztonságos alkalmazásáról.

A HIV-fertőzés áterjedésének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők semmilyen körülmények között ne szoptassák csecsemőjüket.

### Termékenység

Állatokon végzett vizsgálatokban sem az abakavir, sem a lamivudin nem befolyásolta a termékenységet (lásd 5.3 pont).

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre kifejtett hatásokra vonatkozóan nem végeztek vizsgálatokat. A gépjárművezetésre vagy gépkezelésre való alkalmasság megítélésakor

azonban figyelembe kell venni a beteg egészségi állapotát és a Kivexa mellékhatás profilját.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A Kivexa-val kapcsolatban jelentett nemkívánatos reakciók összhangban voltak a külön gyógyszerkészítményekben adott abakavir és lamivudin ismert biztonságossági profiljával. Számos ilyen nemkívánatos reakcióról nem egyértelmű, hogy azok a hatóanyaggal, a HIV-betegség kezelésében alkalmazott számos egyéb gyógyszerrel vagy magával az alapbetegséggel függenek-e össze.

Az alábbi táblázatban felsorolt reakciók közül számos (hányinger, hányás, hasmenés, láz, levertség, bőrkiütés) gyakran előfordul abakavirra túlérzékeny betegeknél. Ezért azokat a betegeket, akiknél ezen tünetek bármelyike jelentkezik, gondosan meg kell figyelni a túlérzékenységi reakció szempontjából (lásd 4.4 pont). Nagyon ritkán erythema multiformet, Stevens-Johnson szindrómát vagy toxicus epidermalis necrolysis jelentettek olyan esetekben, amikor az abakavir túlérzékenység nem volt kizárható. Ilyenkor az abakavir-tartalmú gyógyszer adását véglegesen le kell állítani.

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Azok a mellékhatások, melyek kapcsolata az abakavirral vagy a lamivudinnal legalábbis valószínű, szervrendszerenként, szervenként és az abszolút gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori (>1/10), gyakori (>1/100 – <1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 – <1/100), ritka (>1/10 000 – <1/1000) és nagyon ritka (<1/10 000).

Szervrendszer	Abakavir	Lamivudin
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		<i>Nem gyakori:</i> neutropenia és anaemia (mindkettő eseténként súlyos), thrombocytopenia. <i>Nagyon ritka:</i> tiszta vörösvérsejt aplasia.
Immunrendszeri betegségek és tünetek	<i>Gyakori:</i> túlérzékenység.	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	<i>Gyakori:</i> anorexia. <i>Nagyon ritka:</i> tejsavas acidosis.	<i>Nagyon ritka:</i> tejsavas acidosis.
Idegrendszeri betegségek és tünetek	<i>Gyakori:</i> fejfájás.	<i>Gyakori:</i> fejfájás, álmatlanság. <i>Nagyon ritka:</i> perifériás neuropathia (vagy paraesthesia) eseténként előfordult.
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		<i>Gyakori:</i> köhögés, orrtünetek.
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	<i>Gyakori:</i> hányinger, hányás, hasmenés. <i>Ritka:</i> pancreatitis előfordult, de ok-okozati összefüggése az abakavir kezeléssel bizonytalan.	<i>Gyakori:</i> hányinger, hányás, hasi fájdalom vagy görcsök, hasmenés. <i>Ritka:</i> szérum amilázszint emelkedés. Pancreatitis eseténként előfordult.

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		<i>Nem gyakori:</i> a májenzimek (AST, ALT) átmeneti emelkedése. <i>Ritka:</i> hepatitis.
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	<i>Gyakori:</i> kiütés (szisztémás tünetek nélkül). <i>Nagyon ritka:</i> erythema multiforme, Stevens-Johnson szindróma és toxicus epidermalis necrolysis.	<i>Gyakori:</i> kiütés, alopecia. <i>Ritka:</i> angio-oedema
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		<i>Gyakori:</i> arthralgia, izomelváltozások. <i>Ritka:</i> rhabdomyolysis.
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	<i>Gyakori:</i> láz, letargia, fáradtság.	<i>Gyakori:</i> fáradtság, rossz közérzet, láz.

#### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

##### Abakavirral szembeni túlérzékenység

A túlérzékenységi reakció okozta panaszok és tünetek az alábbiakban kerülnek felsorolásra. Ezeket a klinikai vizsgálatok vagy a forgalomba hozatal követő felmérések során észlelték. Azok a tünetek, amelyek a túlérzékenységi reakciókat jelző betegek **legalább 10%-ánál** jelentkeztek, félkövér betűvel kerültek szedésre.

Majdnem minden betegnek, akinél kialakulnak a túlérzékenységi reakciók, láza és/vagy bőrkiütése van (általában maculo-papularis vagy urticaria) a tünetegyüttes részeként, bár a reakciók előfordultak kiütés és láz nélkül is. További főbb tünetek közé tartoznak a gastrointestinalis, légzőszervi vagy általános tünetek, mint a levertség és a rossz közérzet.

<i>Bőr</i>	<b>Bőrkiütés</b> (általában maculo-papularis vagy urticaria).
<i>Emésztőrendszer</i>	<b>Hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom</b> , a szájnyálkahártya kifeléyesedése.
<i>Légzőrendszer</i>	<b>Dyspnoe, köhögés</b> , torokfájás, felnőttkori respirációs distresszindróma, légzési elégtelenség.
<i>Egyéb</i>	<b>Láz, levertség, rossz közérzet</b> , oedema, lymphadenopathia, hypotensio, conjunctivitis, anaphylaxia.
<i>Neurológiai/Pszichiátriai</i>	<b>Fejfájás</b> , paraesthesia.
<i>Haematológiai</i>	Lymphopenia.
<i>Máj/hasnyálmirigy</i>	<b>Májfunkciós értékek emelkedése</b> , hepatitis, májelégtelenség.
<i>Vázizom- és csontrendszeri</i>	<b>Myalgia</b> , ritkán myolysis, arthralgia, kreatin-foszfokinázszint emelkedés.
<i>Urológia</i>	Kreatininszint emelkedés, veseelégtelenség.

A túlérzékenységi reakcióval kapcsolatos tünetek a kezelés folytatásával rosszabbodnak, és életveszélyessé is válhatnak, illetve néhány esetben halálhoz vezettek.

Az abakavir-kezelés abakavir okozta túlérzékenységi reakciót követő újraindítása a tünetek gyors, órákon belüli visszatérésével jár. A túlérzékenységi reakció recidívája rendszerint súlyosabb, mint az első megjelenés volt, és életet veszélyeztető hypotonia, valamint halálozás is bekövetkezhet. Az abakavir-kezelés újraindítása után hasonló reakciók ritkán előfordultak olyan betegeknél is, akiknél a túlérzékenységnek csak egy fő tünete (lásd feljebb) jelentkezett az abakavir leállítása előtt, és nagyon ritkán olyan betegeknél is kialakultak, akiknél a kezelést úgy indították újra, hogy korábban nem voltak túlérzékenységi tünetek (vagyis előzetesen abakavir-toleránsnak tekintett betegeknél).

#### *Anyagcsere-paraméterek*

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

#### *Immunreaktivációs szindróma*

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladáshoz vezethet. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását szintén jelentették, azonban a jelentések szerint a kialakulás időpontja változó, és ezek az események akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

#### *Osteonecrosis*

Osteonecrosis esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

#### *Gyermekek*

A gyermekek esetében alkalmazott napi egyszeri adagolást alátámasztó biztonságossági adatbázis az ARROW vizsgálatból (COL105677) származik, amelyben 669 HIV-1-fertőzött gyermek (12 hónapos és ≤17 év kor közötti) kapott abakavirt és lamivudint naponta egyszer vagy naponta kétszer (lásd 5.1 pont). Ezen a betegcsoporton belül 104, legalább 25 kg testtömegű HIV-1-fertőzött gyermek kapott abakavirt és lamivudint napi egyszer adott Kivexa formájában. A felnőttekhez képest nem észleltek további biztonságossági problémákat a napi egyszeri vagy kétszeri adagolási rend szerint kezelt gyermekeknél.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Nem lehetett kimutatni specifikus tüneteket vagy jeleket az abakavir vagy a lamivudin akut túlادagolását követően, a felsorolt mellékhatásokon kívül.

Túlادagolás esetén a beteget a toxikus tünetek felismerése céljából megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.8 pont), és szükség esetén a szokásos szupportív terápiát kell alkalmazni. A lamivudin dializálható, ezért túlادagolás esetén folyamatos hemodialízist kell alkalmazni, bár erre vonatkozólag nem végeztek vizsgálatokat. Nem ismeretes, hogy az abakavir eltávolítható-e peritoneális dialízissel vagy hemodialízissel.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Systemás vírusellenes szerek HIV-fertőzés kezelésére, kombinációk, ATC kód: J05AR02

*Hatásmechanizmus:* Az abakavir és a lamivudin NRTI-k, a HIV-1 és a HIV-2 (LAV2 és EHO) replikációjának erős és szelektív inhibitorai. Az abakavirt és a lamivudint is intracelluláris kinázok sora metabolizálja, melynek eredményeként 5'-trifoszfát (TP) származék keletkezik, ami az aktív metabolit. A lamivudin-TP és a karbovir-TP (az abakavir aktív trifoszfát formája) a HIV reverz transzkriptáz (RT) szubsztrátjai és kompetitív inhibitorai. Fő antivirális hatásukat azonban a monofoszfát formának a vírus DNS-láncába történő beépülésével fejtik ki, ami lánclezárást eredményez. Az abakavir- és a lamivudin-trifoszfát lényegesen kisebb affinitást mutat a gazdasejt DNS-polimerázaihoz.

Nem észleltek antagonista hatást *in vitro* a lamivudin és más antiretrovirális gyógyszer között (a vizsgált gyógyszerek: didanozin, nevirapin és zidovudin). Az abakavir sejt kultúrában kifejtett antivirális aktivitását nem antagonizálta, amikor a nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI) didanozinnal, emtricitabinnal, sztavudinnal, tenofovirral vagy zidovudinnal, a nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NNRTI) nevirapinnal vagy a proteáz-inhibitor (PI) amprenavirral kombinálták.

#### *In vitro* antivirális aktivitás

Mind az abakavir, mind a lamivudin gátolja a HIV laboratóriumi törzseinek és klinikai izolátumainak a replikációját számos sejt-típusban, így transzformált T sejt vonalakban, monocyta/macrophag vonalakban, valamint aktivált perifériás vér lymphocyta (PBL) és monocyta/macrophag primer kultúrákban. A vírus replikáció 50%-os mértékének eléréséhez (EC<sub>50</sub>), illetve az 50%-os gátláshoz (IC<sub>50</sub>) szükséges gyógyszerkoncentráció a vírus ill. a gazdasejt típusa szerint változott.

A laboratóriumi HIV-1<sub>IIIB</sub> és HIV-1<sub>HXB2</sub> törzsekkel szembeni átlagos EC<sub>50</sub>-érték 1,4-5,8 µM között volt az abakavir esetében. A laboratóriumi HIV-1 törzsekkel szembeni medián vagy átlagos EC<sub>50</sub>-érték 0,007-2,3 µM között volt a lamivudin esetében. A laboratóriumi HIV-2 (LAV2 és EHO) törzsekkel szembeni átlagos EC<sub>50</sub>-érték 1,57-7,5 µM között volt az abakavir, és 0,16-0,51 µM között volt a lamivudin esetében.

Az abakavir esetében az EC<sub>50</sub>-érték a HIV-1 csoport M altípusaival (A-G) szemben 0,002-1,179 µM között, az O csoporttal szemben 0,022-1,21 µM között és a HIV-2 izolátumokkal szemben 0,024-0,49 µM között volt. A lamivudin esetében az EC<sub>50</sub>-érték a HIV-1 altípusokkal (A-G) szemben 0,001- 0,170 µM között, az O csoporttal szemben 0,030- 0,160 µM között és a HIV-2 izolátumokkal szemben 0,002- 0,120 µM között volt a perifériás vér mononukleáris sejtjeiben.

Kezelésben még nem részesült betegek kiindulási HIV-1 mintáit rezisztenciához kapcsolódó aminosav helyettesítés nélkül, többciklusú Virco Antivirogram™ teszt sorozat (n = 92 a COL40263-ből) vagy egyciklusú Monogram Biosciences PhenoSense™ teszt sorozat (n = 138 az ESS30009-ből) segítségével értékelték. Ezek eredményeképp a medián EC<sub>50</sub>-érték 0,912 µM (tartomány: 0,493-5,017 µM) és 1,26 µM (tartomány: 0,72-1,91 µM) volt az abakavir, és a medián EC<sub>50</sub>-érték 0,429 µM (tartomány: 0,200-2,007 µM) és 2,38 µM (1,37-3,68 µM) volt a lamivudin esetében, ebben a sorrendben.

A HIV-1 M csoport nem-B altípusával rendelkező, antiretrovirális kezelésben még nem részesült betegek klinikai izolátumainak fenotípusos érzékenységi analízise három vizsgálatban azt mutatta, hogy mindegyik vizsgálatban valamennyi vírus teljesen érzékeny volt mind az abakavirra, mind a lamivudindra; egy vizsgálat 104 izolátummal, melyek A és A1 (n = 26), C (n = 1), D altípusokat (n = 66) és cirkuláló rekombináns formákat (CRF-ek): AD (n = 9), CD (n = 1), valamint egy komplex inter altípus rekombináns\_cpx-et (n = 1) tartalmaztak, egy másik vizsgálat 18 izolátummal, melyek G

(n = 14) és CFR\_AG altípust (n = 4) Nigériából, és egy harmadik vizsgálat hat izolátummal (n = 4 CRF\_AG, n = 1 A és n = 1 meghatározatlan) Abidjanból (Elefántcsontpart).

Harminchét afrikai és ázsiai kezeletlen betegből származó HIV-1 izolátumok (CRF01\_AE, n = 12; CRF02\_AG, n = 12; és C altípus vagy CRF\_AC, n = 13) érzékenyek voltak az abakavirra (< 2,5-szeres IC<sub>50</sub> változás), és a lamivudinra (< 3,0-szoros IC<sub>50</sub> változás), kivéve két CRF02\_AG izolátumot, ahol a változás 2,9-szeres és 3,4-szeres volt az abakavir esetében. Antivirális kezelésben még nem részesült betegekből származó O csoport izolátumok a lamivudin aktivitási vizsgálatban nagyon érzékenyek bizonyultak.

Az abakavir és a lamivudin kombinációja antivirális hatást mutatott sejtkultúrában nem-B altípusú izolátumokkal és HIV-2 izolátumokkal szemben, az antivirális hatás megegyezett a B altípusú izolátumokkal szemben észlelttel.

## Rezisztencia

### *In vivo rezisztencia*

Abakavirra rezisztens HIV-1 izolátumokat szelektáltak *in vitro* a vad típusú HIV-1 (HXB2) törzsekben, ezek az RT kodon régió (M184V, K65R, L74V and Y115 kodonok) specifikus genotípusos változásaival vannak kapcsolatban. Először az M184V mutáció szelektálódott ki, és az IC<sub>50</sub> kétszeres emelkedését eredményezte. A gyógyszer emelkedő koncentrációkban történő további adásának eredménye a 65R/184V és 74V/184V kétszeres RT mutációk vagy a 74V/115Y/184V háromszoros RT mutáció kiválogatódása volt. Két mutáció 7-8-szoros változást okozott az abakavir iránti érzékenységben, és az érzékenység több mint 8-szoros változásához három mutáció kombinációjára volt szükség. A zidovudin-rezisztens RTMC klinikai izolátummal történő passzáláskor is 184V mutáció szelektálódott ki.

A HIV-1 lamivudinnal szembeni rezisztencia kialakulásakor egy M184I, vagy még gyakrabban egy M184V aminosavcsere történik a virális RT aktív helyének közelében. A HIV-1 (HXB2) passzálása emelkedő 3TC koncentrációk mellett, a lamivudinra rezisztens vírusok magas (> 100 - > 500-szoros) szintjét eredményezi, és az RT M184I vagy V mutáció gyorsan kiszelektálódik. Az IC<sub>50</sub>-érték a vad típusú HXB2 esetében 0,24-0,6 µM, míg a HXB2-t tartalmazó M184V esetében az IC<sub>50</sub>-érték > 100-500 µM.

### A genotípusos/fenotípusos rezisztencia szerinti antivirális terápia

#### *In vivo rezisztencia (kezelésben még nem részesült betegek)*

Az M184I vagy M184V variánsok a lamivudin tartalmú antiretrovirális kezelésben részesülő HIV-fertőzött betegekből alakulnak ki.

A legtöbb olyan betegből nyert izolátumokban, akik a pivotális klinikai vizsgálatokban abakavirt is kaptak, és kezelésük virológiailag sikertelen volt, vagy nem találtak az NRTI-kezeléssel összefüggő változást a kiindulási értékekhez képest (45%), vagy csak M184V vagy M184I szelektálódott ki (45%). Az M184V vagy M184I szelekciója általában gyakori volt (54%), míg kevésbé volt gyakori a szelekció az L74V, a K65R és az Y115F esetében (5%, 1% és 1% ebben a sorrendben) (lásd az alábbi táblázatot). A gyógyszerelés kiegészítése zidovudinnal csökkentette az L74V és a K65R abakavir jelenlétében történő szelekciójának a gyakoriságát (zidovudinnal: 0/40, zidovudin nélkül: 15/192, 8%).

Kezelés	Abakavir + Combivir <sup>1</sup>	Abakavir + lamivudin + NNRTI	Abakavir + lamivudin + PI (vagy PI/ritonavir)	Összesen
<b>Betegek száma</b>	282	1094	909	2285
<b>Virologiai sikertelenségek száma</b>	43	105	158	306
<b>On-therapy genotípusok száma</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>TAM-ok<sup>3</sup></b>	3 (8%)	2 (2%)	4 (3%)	9 (4%)

1. A Combivir a lamivudin és a zidovudin fix dózisu kombinációja
2. Közöttük három nem-virologiai és négy nem megerősített virológiai sikertelenség.
3. Azon egyének száma, akiknél a timidin-analóg mutációk (TAM) száma  $\geq 1$ .

TAM-ok szelektálódhatnak ki, amikor timidin-analógokat társítanak abakavirral. Hat klinikai vizsgálat meta-analízise során az abakavirt zidovudin nélkül tartalmazó kezelési rendek esetén TAM nem szelektálódott ki (0/127), de abakavirt és a timidin-analóg zidovudint tartalmazó kezelések esetén észleltek szelekciót (22/86, 26%).

#### *In vivo rezisztencia (kezelésben már részesült betegek)*

Az M184I vagy M184V variánsok a lamivudin tartalmú antiretrovirális kezelésben részesülő HIV-1 fertőzött betegekben alakulnak ki, és nagyfokú lamivudin-rezisztenciát okoznak. Az *in vitro* adatok felvetik annak a lehetőségét, hogy a lamivudin adagolásának folytatása az antiretrovirális kezelés keretében, az M184V kialakulása ellenére, reziduális antivirális aktivitást eredményezhet (valószínűleg a vírusok állapotának romlása következtében). Ezeknek a felismeréseknek a klinikai jelentőségét még nem állapították meg. Valójában igen korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre, és eleve kizárják a megbízható következtetések levonását ebben a vonatkozásban. Mindenesetre, a lamivudin továbbadásával szemben mindig előnyben kell részesíteni a kezelés megindítását egy megfelelő NRTI-vel. Következésképpen az M184V mutáció megjelenése ellenére a lamivudin adagolásának folytatása csak abban az esetben mérlegelhető, ha más, hatékony NRTI nem áll rendelkezésre.

Klinikailag jelentős mértékben csökkent abakavir-érzékenységet mutattak ki olyan nem kontrollált vírusreplikációjú betegek klinikai izolátumaiban, akiket korábban más nukleozid-gátlókkal kezeltek, és akik ezekre rezisztensek voltak. Öt klinikai vizsgálat meta-analízise során, amelyekben az abakavirt a kezelés hatékonyságának növelése érdekében adták, 166 egyénből 123-nál (74%) volt M184V/I, 50-nél (30%) T215Y/F, 45-nél (27%) M41L, 30-nál (18%) K70R és 25-nél (15%) D67N. K65R-et nem találtak, és az L74V és az Y115F nem volt gyakori ( $\leq 3\%$ ). A genotípusra vonatkozó prediktív érték logisztikai regressziós modellezése (a kiindulási HIV-1 RNS [vRNS], CD4+ sejttség, a korábbi antiretrovirális kezelések száma és időtartama szerint korrigálva) során azt találták, hogy 3 vagy több NRTI rezisztenciával kapcsolatos mutáció jelenlétéhez csökkent válasz társul a 4. héten ( $p=0,015$ ) vagy 4 vagy több mutáció megjelenése a 24. (medián érték) héten ( $p \leq 0,012$ ). Ezen túlmenően, a 69 beékelődő komplex vagy a Q151M mutáció, amelyek általában a A62V, V75I, F77L and F116Y mutációkkal kombinációban vannak jelen, nagyfokú abakavir-rezisztenciát okoznak.



Kiindulási reverz transzkriptáz mutáció	4. hét (n = 166)		
	n	Átlagos változás vRNS (log <sub>10</sub> c/ml)	A <400 kópia/ml vRNS százaléka
Nincs	15	-0,96	40%
Csak M184V	75	-0,74	64%
Bármilyen NRTI mutáció	82	-0,72	65%
Bármilyen két NRTI-vel kapcsolatos mutáció	22	-0,82	32%
Bármilyen három NRTI-vel kapcsolatos mutáció	19	-0,30	5%
Négy vagy több NRTI-vel kapcsolatos mutáció	28	-0,07	11%

#### *Fenotípusos rezisztencia és keresztrezisztencia*

Az abakavirral szembeni fenotípusos rezisztencia kialakulásához M184V szükséges, legalább egy másik abakavirral szelektált mutációval együtt, vagy M184V többféle TAM-mal. Az M184V vagy M184I mutációkkal összefüggő fenotípusos keresztrezisztencia más NRTI-kkel szemben korlátozott mértékű. A zidovudin, a didanozin, a sztavudin és a tenofovir megtartja antivirális aktivitását az ilyen HIV-1 variánsokkal szemben. Az M184V jelenléte K65R-rel együtt, növeli az abakavir, a tenofovir, a didanozin és a lamivudin közötti keresztrezisztenciát, továbbá az M184V jelenléte L74V-vel együtt, növeli az abakavir, a didanozin és a lamivudin közötti keresztrezisztenciát. Az M184V jelenléte Y115F-fel együtt, növeli az abakavir és a lamivudin közötti keresztrezisztenciát. Könnyen hozzáférhető genotípusos gyógyszerrezisztencia interpretációs algoritmusokkal és kereskedelemben kapható érzékenységi tesztekkel meghatározták a csökkent aktivitás klinikai határértékeit (cut off) az abakavirra és a lamivudinra mint különálló gyógyszerekre, amelyek az érzékenység közvetlen mérése vagy a HIV-1 rezisztencia fenotípusának a vírus genotípusból való kiszámítása alapján előre megadják az érzékenységet, a részleges érzékenységet vagy a rezisztenciát. Az abakavir és a lamivudin megfelelő alkalmazásához útmutatást adhatnak ezek a jelenleg ajánlott rezisztencia algoritmusok.

Keresztrezisztencia az abakavir vagy a lamivudin és más csoportba tartozó antiretrovirális szerek, pl. PI-k vagy NNRTI-k között nem valószínű.

#### Klinikai tapasztalatok

Az abakavir és lamivudin kombináció napi egyszeri adagolásával kapcsolatos klinikai tapasztalatok főként négy, kezelésben még nem részesült betegekkel végzett klinikai vizsgálatból, a CNA30021, az EPZ104057 (HEAT vizsgálat), az ACTG5202 és a CNA109586 (ASSERT vizsgálat), valamint két, kezelésben már részesült betegekkel végzett vizsgálatból, a CAL30001 és az ESS30008 vizsgálatból származnak.

#### Kezelésben még nem részesült betegek

Az abakavir és lamivudin kombináció napi egyszeri adagolását támasztja alá egy 48 hetes, multicentrikus, kettős-vak, kontrollos vizsgálat (CNA30021), melybe 770, kezelésben még nem részesült felnőttet vontak be. Ezek elsősorban tünetmentes HIV-fertőzött betegek voltak (CDC A stádium). A betegek randomizáció alapján abakavirt (ABC) kaptak, vagy naponta egyszer 600 mg-ot vagy naponta kétszer 300 mg-ot, naponta egyszer 300 mg lamivudinnal és naponta egyszer 600 mg efavirenzzel kombinációban. Az eredményeket az alábbi táblázat alcsoportok szerint foglalja össze:

**Hatásossági eredmények a 48. héten a CNA30021 vizsgálatban kiindulási HIV-1 RNS és CD4 kategóriák szerint (ITT-e TLOVR antiretrovirális kezelésben még nem részesült betegek)**

	<b>ABC naponta egyszer +3TC+EFV (n = 384)</b>	<b>ABC naponta kétszer +3TC+EFV (n = 386)</b>
<b>ITT-E populáció TLOVR elemzés</b>	< 50 kópia/ml HIV-1 RNS-szinttel rendelkezők aránya	
<b>Összes vizsgálati alany</b>	253/384 (66%)	261/386 (68%)
<b>Kiindulási RNS kategória &lt; 100 000 kópia/ml</b>	141/217 (65%)	145/217 (67%)
<b>Kiindulási RNS kategória ≥ 100 000 kópia/ml</b>	112/167 (67%)	116/169 (69%)
<b>Kiindulási CD4 szám &lt; 50</b>	3/6 (50%)	4/6 (67%)
<b>Kiindulási CD4 szám 50-100</b>	21/40 (53%)	23/37 (62%)
<b>Kiindulási CD4 szám 101-200</b>	57/85 (67%)	43/67 (64%)
<b>Kiindulási CD4 szám 201-350</b>	101/143 (71%)	114/170 (67%)
<b>Kiindulási CD4 szám &gt; 350</b>	71/109 (65%)	76/105 (72%)
<b>&gt; 1 log csökkenés a HIV RNS értékében vagy &lt; 50 kópia/ml Összes beteg</b>	372/384 (97%)	373/386 (97%)

Hasonló klinikai eredményt (a kezelési különbségek pontértékelése -1,7, 95% CI -8,4, 4,9) figyeltek meg mindkét adagolási rend esetében. Ezekből az eredményekből 95%-os biztonsággal megállapítható, hogy a valódi különbség nem nagyobb 8,4%-nál, a napi kétszeri adagolás javára. Ez a potenciális különbség eléggé kicsiny ahhoz, hogy le lehessen vonni azt a végső következtetést, miszerint a naponta egyszer adott abakavir nem rosszabb a napi kétszeri abakavirnál.

A virológiai sikertelenség (a vírusterhelés > 50 kópia/ml) előfordulása összességében hasonlóképpen alacsony volt mind a naponta egyszer, mind a naponta kétszer kezelt csoportban (10%, ill. 8%). A genotípus vizsgálatához használt kevés mintában az volt a tendencia, hogy a naponta egyszeri adagolásnál nagyobb arányban voltak NRTI-hez társult mutációk a naponta kétszeri abakavir adagoláshoz képest. Egyértelmű következtetések nem vonhatók le ebből a vizsgálatból, tekintettel a kapott adatok korlátozott mennyiségére.

Egyes, a Kivexa-val folytatott összehasonlító vizsgálatokban, *úgy mint az HEAT, az ACTG5202 és az ASSERT*, ellentmondó adatok vannak:

Az EPZ104057 (HEAT-vizsgálat) egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, 96 hétig tartó, multicentrikus vizsgálat volt, melynek elsődleges végpontja az abakavir/lamivudin (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) és a tenofovir/emtricitabin (TDF/FTC, 300 mg/200 mg) relatív hatásosságának az értékelése volt. Mindegyiket naponta egyszer, lopinavir/ritonavirral (LPV/r, 800 mg/200 mg) kombinációban adták kezelésben még nem részesült, HIV-fertőzött felnőtteknek. Az elsődleges hatásossági elemzést a 48. héten végezték el, majd a vizsgálat folytatódott a 96. hétig, és

non-inferiority („nem rosszabb, mint”) eredményt igazoltak. Az eredmények az alábbiakban kerülnek összefoglalásra:

**Virologiai válasz a plazma HIV-1 RNS < 50 kópia/ml alapján  
ITT-exponált populáció M=F váltással**

Virologiai válasz	ABC/3TC + LPV/r (N = 343)		TDF/FTC + LPV/r (N = 345)	
	48. hét	96. hét	48. hét	96. hét
<b>Összes válasz (a vizsgálat megkezdésekor mért HIV-1 RNS szerint stratifikálva)</b>	231/343 (68%)	205/343 (60%)	232/345 (67%)	200/345 (58%)
<b>Válasz, ha a vizsgálat megkezdésekor mért HIV-1 RNS &lt; 100 000 kópia/ml</b>	134/188 (71%)	118/188 (63%)	141/205 (69%)	119/205 (58%)
<b>Válasz, ha a vizsgálat megkezdésekor mért HIV-1 RNS ≥ 100 000 kópia/ml</b>	97/155 (63%)	87/155 (56%)	91/140 (65%)	81/140 (58%)

Hasonló virológiai választ figyeltek meg mindkét adagolási rendnél (a kezelési különbségek pontbecslése a 48. héten: 0,39%, 95%-os CI: -6,63, 7,40).

Az ACTG 5202 egy multicentrikus, összehasonlító, randomizált vizsgálat volt, melyben kettős-vak elrendezésben abakavir/lamivudint vagy emtricitabin/tenofovirt adtak kombinációban nyílt elrendezésben adott efavirenzzel vagy atazanavir/ritonavirral, kezelésben még nem részesült HIV-1-fertőzött betegeknek. A betegeket a szűrőkor aszerint rétegezték, hogy a vizsgálat megkezdésekor mért plazma HIV-1 RNS szintjük < 100 000 vagy ≥ 100 000 kópia/ml volt.

Az ACTG 5202 időközi analízise azt mutatta, hogy az abakavir/lamivudin adása kapcsán statisztikailag szignifikánsan magasabb volt a virológiai sikertelenség kockázata az emtricitabin/tenofovirral összehasonlítva (definíció szerint a vírusterhelés > 1000 kópia/ml a 16. héten vagy utána és a 24. hét előtt, vagy a HIV-RNS szintje > 200 kópia/ml a 24. héten vagy utána) azoknál a betegeknél, akiknél a szűrőkor mért vírusterhelés ≥ 100 000 kópia/ml volt (becsült relatív házard: 2,33, 95%-os CI: 1,46, 3,72, p = 0,0003). A biztonságossági adatokat ellenőrző testület (Data Safety Monitoring Board - DSMB) azt javasolja, hogy a hatásosságban észlelt eltérések miatt a magas vírusterhelésű csoportba tartozó valamennyi betegnél meg kell fontolni a kezelés megváltoztatását. Az alacsony vírusterhelésű csoportba tartozó betegek esetében maradhat a vizsgálat vak elrendezése, és folytathatják a vizsgálatot.

Az alacsony vírusterhelésű csoportba tartozó betegek adatainak elemzése nem mutatott kimutatható különbséget a nukleozid gerincek között, a 96. héten még virológiai választ mutató betegek arányát tekintve. Az eredmények az alábbiakban találhatók:

- 88,3% az ABC/3TC- vs 90,3% a TDF/FTC-csoportban, amikor atazanavir/ritonavir mellett harmadik gyógyszerként alkalmazták, kezelési különbség -2,0% (95%-os CI -7,5%, 3,4%),
- 87,4% az ABC/3TC- vs 89,2% a TDF/FTC-csoportban, amikor efavirenz mellett harmadik gyógyszerként alkalmazták, kezelési különbség -1,8% (95%-os CI -7,5%, 3,9%).

A CNA109586 (ASSERT-vizsgálat) egy multicentrikus, nyílt, randomizált vizsgálat volt, melyben abakavir/lamivudint (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) és tenofovir/emtricitabint (TDF/FTC, 300 mg/200 mg) adtak, mindegyiket naponta egyszer, efavirenzzel (EFV, 600 mg) együtt, antiretrovirális kezelésben még nem részesült, HLA-B\*5701 negatív, HIV-1-fertőzött felnőtt betegeknek. A virológiai eredményeket az alábbi táblázat foglalja össze:

**Virologiai válasz a 48. héten ITT-exponált populáció < 50 kópia/ml TLOVR**

	<b>ABC/3TC + EFV (N = 192)</b>	<b>TDF/FTC + EFV (N = 193)</b>
<b>Összes válasz</b>	114/192 (59%)	137/193 (71%)
<b>Válasz, ha a vizsgálat megkezdésekor mért HIV-1 RNS &lt; 100 000 kópia/ml</b>	61/95 (64%)	62/83 (75%)
<b>Válasz, ha a vizsgálat megkezdésekor mért HIV-1 RNS ≥ 100 000 kópia/ml</b>	53/97 (55%)	75/110 (68%)

A 48. héten alacsonyabb virológiai választ figyeltek meg az ABC/3TC csoportban, a TDF/FTC csoporttal összehasonlítva (a kezelési különbségek pontbecslése: 11,6%, 95%-os CI: 2,2, 21,1).

**Kezelésben már részesült betegek**

A CAL30001 és az ESS30008 vizsgálatból származó adatok azt mutatták, hogy a naponta egyszer adagolt Kivexa hasonló virológiai hatásossággal rendelkező kezelésben már részesült betegeknél, mint a naponta kétszer adott 300 mg abakavir plusz naponta egyszer adott 300 mg vagy a naponta kétszer adott 150 mg lamivudin.

A CAL30001 vizsgálatban 182, korábban virológiailag eredménytelenül már kezelt beteg kapott randomizáltan vagy Kivexa-t naponta egyszer, vagy 300 mg abakavirt naponta kétszer és 300 mg lamivudint naponta egyszer, mindkét esetben tenofovirral és egy PI-vel vagy egy NNRTI-vel kombinációban, 48 héten keresztül. A HIV-1 RNS hasonló csökkenését figyelték meg, az átlagos görbe alatti területből kivont kiindulási érték alapján számítva, ami azt jelezte, hogy a Kivexa-t kapó csoport állapota nem volt rosszabb a naponta kétszer abakavirt plusz lamivudint kapó csoporténál (AAUCMB, -1,65 log<sub>10</sub> kópia/ml versus -1,83 log<sub>10</sub> kópia/ml, a 95%-os CI -0,13, 0,38). A HIV-1 RNS < 50 kópia/ml (50% versus 47%) és < 400 kópia/ml (54% versus 57%) arány a 48. héten ugyancsak hasonló volt a két csoportban (ITT populáció). Mivel azonban a vizsgálatba kevésbé intenzív kezelésben részesült betegeket vontak be, és a két vizsgálati csoport nem volt kiegyensúlyozott a kiindulási vírusterhelés tekintetében, ezeket az eredményeket megfontoltan kell értelmezni.

Az ESS30008 vizsgálatban 260 beteg, akiknél az első kezelésben a naponta kétszer adott 300 mg abakavir és 150 mg lamivudin plusz egy PI vagy NNRTI vírus szuppressziót eredményezett, random elrendezésben vagy ezt a kezelést kapta tovább, vagy átváltott Kivexa plusz egy PI vagy NNRTI szedésére 48 héten keresztül. Az eredmények a 48. héten azt mutatták, hogy a Kivexa csoportban a virológiai eredmény hasonló volt (nem rosszabb), mint az abakavir plusz lamivudin csoportban, azon személyek aránya alapján, akiknél a HIV-1 RNS < 50 kópia/ml volt (90%, illetve 85%, 95%-os CI -2,7, 13,5).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja nem állapított meg genotípusos szenzitivitási pontszámot (GSS) az abakavir/lamivudin kombinációra. Táblázatban látható azoknak a kezelésben már részesült betegek aránya a CAL30001 vizsgálatban, akik HIV-RNS értéke a genotípusos szenzitivitási pontszám alapján < 50 kópia/ml volt a 48. héten, optimalizált háttér terápia (OBT) mellett. Az IAS-USA által definiált, az abakavirra vagy lamivudinra létrejött jelentősebb mutációk és a kiinduláskor a multi-NRTI elleni rezisztenciához társult mutációk válaszra gyakorolt hatását is értékelték. A GSS értéket a Monogram jelentésekből vették, ahol az érzékeny vírust „1-4” terjedő pontszámmal jelölték az adagolási rendben levő gyógyszerek számától függően, a csökkent érzékenységgű vírus „0” pontszámot kapott. Genotípusos szenzitivitási pontszámot nem minden betegnél határoztak meg a kiinduláskor. Hasonló számú betegnek volt 2 vagy ≥ 2a GSS pontszáma a CAL30001 vizsgálat napi egyszeri és napi kétszeri abakavir karjában, és ez a 48. héten sikeresen lecsökkent < 50 kópia/ml alá.

**A 48. héten < 50 kópia/ml értékkel rendelkező betegek aránya a CAL30001 vizsgálatban OBT-ben, a genotípusos szenzitivitási pontszám és a kiindulási mutációk száma szerint**

	<b>ABC/3TC FDC naponta egyszer (n = 94)</b>				<b>ABC naponta kétszer +3TC naponta egyszer (n = 88)</b>
	Kiindulási mutációk száma <sup>1</sup>				
<b>Genotípusos SS OBT-ben</b>	Összes	0-1	2-5	6+	Összes
<b>≤ 2</b>	10/24 (42%)	3/24 (13%)	7/24 (29%)	0	12/26 (46%)
<b>&gt; 2</b>	29/56 (52%)	21/56 (38%)	8/56 (14%)	0	27/56 (48%)
<b>Ismertlen</b>	8/14 (57%)	6/14 (43%)	2/14 (14%)	0	2/6 (33%)
<b>Összes</b>	47/94 (50%)	30/94 (32%)	17/94 (18%)	0	41/88 (47%)

<sup>1</sup> IAS-USA által definiált jelentősebb mutációk abakavirra vagy lamivudinra és multi-NRTI elleni rezisztenciához társult mutációk

A kezelésben még nem részesült betegekkel folytatott CNA109586 (ASSERT) és CNA30021 vizsgálatok esetében a genotípusra vonatkozó adatokat szűréskor vagy kiinduláskor csupán a betegek egy kis csoportjánál határozták meg, valamint azoknál a betegeknek, akik megfeleltek a virológiai sikertelenség kritériumainak. A CNA30021 vizsgálatához rendelkezésre álló betegek alcsoportjának részleges adatait az alábbi táblázat mutatja be, azonban ezeket körültekintően kell értelmezni. Gyógyszerérzékenységi pontszámokat minden egyes beteg genotípusára meghatároztak, az ANRS 2009 HIV-1 genotípus érzékenységi algoritmus alkalmazásával. Az adagolási rendben szereplő minden érzékeny gyógyszer 1 pontot kapott, azok a gyógyszerek, amelyekre az ANRS algoritmus rezisztenciát jósolt, „0” pontot kaptak.

**A 48. héten < 50 kópia/ml értékkel rendelkező betegek aránya a CNA30021 vizsgálatban OBT-ben, a genotípusos szenzitivitási pontszám és a kiindulási mutációk száma szerint**

	<b>ABC naponta egyszer + 3TC naponta egyszer + EFV naponta egyszer (N = 384)</b>				<b>ABC naponta kétszer+ 3TC naponta egyszer + EFV naponta egyszer (N = 386)</b>
	Kiindulási mutációk száma <sup>1</sup>				
<b>Genotípusos SS OBT-ben</b>	Összes	0-1	2-5	6+	Összes
<b>≤ 2</b>	2/6 (33%)	2/6 (33%)	0	0	3/6 (50%)
<b>&gt; 2</b>	58/119 (49%)	57/119 (48%)	1/119 (<1%)	0	57/114 (50%)
<b>Összes</b>	60/125 (48%)	59/125 (47%)	1/125 (<1%)	0	60/120 (50%)

<sup>1</sup> IAS-USA (Dec 2009) által definiált mutációk abakavirra vagy lamivudinra

*Gyermekek*

HIV-fertőzött gyermekek randomizált, multicentrumos, kontrollós vizsgálata keretében egy összehasonlító vizsgálatot végeztek a napi egyszeri, illetve kétszeri adagolási rend szerint alkalmazott abakavirral és lamivudinral. 1206, 3 hónapos és 17 éves életkor közötti gyermeket válogattak be az ARROW vizsgálatba (COL105677), és az adagolást az Egészségügyi Világszervezet kezelési ajánlásai (Csecsemők és gyermekek HIV fertőzésének antiretrovirális kezelése, 2006) alapján, testtömeg csoportok szerint végezték. Harminchat hetes olyan kezelést követően, amelynek során naponta

kétszer alkalmazták az abakavirt és a lamivudint, 669 alkalmas beteget randomizáltak, legalább 96 hétig vagy az abakavir és a lamivudin napi kétszeri alkalmazást folytató, vagy napi egyszeri alkalmazásra átállított csoportba. Ebben a betegcsoportban, 104, legalább 25 kg testtömegű beteg kapott 600 mg abakavirt és 300 mg lamivudint Kivexa formájában naponta egyszer, átlag 596 nap időtartamú expozíció mellett.

A vizsgálat 669 randomizált (12 hónapos és  $\leq 17$  éves életkor közötti) betegénél az előre meghatározott -12%-os non-inferioritási határ alapján az elsődleges végpontban (a 48. héten  $<80$  kópia/ml) és a másodlagos végpontban (a 96. héten  $<80$  kópia/ml), valamint az összes vizsgált határértéknél ( $<200$  kópia/ml,  $<400$  kópia/ml,  $<1000$  kópia/ml) tekintetében, amelyek mind jóval belül estek ezen a non-inferioritási határon, a napi egyszeri adagolású abakavir+lamivudin csoport bizonyítottan nem volt rosszabb (non-inferior), mint a napi kétszeri adagolással kezelt csoport. A napi egyszeri, illetve kétszeri adagolás heterogenitását vizsgáló alcsoport analízis nem igazolt jelentős nem-, életkori, illetve vírusterhelésből származó hatást a randomizáláskor. A következtetések az analitikai módszertől függetlenül a non-inferioritást támasztották alá.

A Kivexa-t kapó 104 betegnél, beleértve a 25 kg és 40 kg között testtömegűeket is, a vírusszuppresszió hasonló volt.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az abakavir/lamivudin állandó összetételű kombinált tablettá (FDC) bioegyenértékűnek bizonyult a külön adott lamivudinnal és abakavirral. Ezt egy egyszeri dóziszú, 3 ágú, keresztezett bioekvivalencia vizsgálattal igazolták, melyben egészséges önkénteseknek ( $n=30$ ) vagy FDC-t (éhgymorra) adtak, vagy  $2 \times 300$  mg abakavir tablettát plusz  $2 \times 150$  mg lamivudin tablettát (éhgymorra), vagy pedig FDC-t nagy zsírtartalmú étellel. Éhomi állapotban nem volt jelentős különbség a felszívódás mértékében, a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC), valamint az egyes komponensek maximális csúcskoncentrációja ( $C_{max}$ ) alapján számolva. Nem észleltek klinikailag szignifikáns táplálék hatást, összevetve az FDC éhgymorra vagy telt gyomorra történő bevitelét. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az FDC-t táplálékkal együtt és anélkül is be lehet venni. A lamivudin és az abakavir farmakokinetikai tulajdonságai az alábbiakban olvashatók.

### Felszívódás

Az abakavir és a lamivudin gyorsan és jól felszívódik a gyomor-béltraktusból, orális alkalmazást követően. A per os abakavir és lamivudin abszolút biohasznosulása felnőtteknél kb. 83%, illetve 80-85%. A maximális szérumszint kialakulásához átlagosan szükséges idő ( $t_{max}$ ) az abakavirnál és a lamivudinnál kb. 1,5 óra, illetve 1,0 óra. Az abakavir egyszeri 600 mg-os adagja után a  $C_{max}$  átlagértéke (CV)  $4,26 \mu\text{g/ml}$  (28%), és az  $AUC_{\infty}$  átlagértéke (CV)  $11,95 \mu\text{g}\cdot\text{óra/ml}$  (21%). Többszöri adagolás után, naponta egyszer 300 mg lamivudint adagolva hét napon keresztül per os, a steady state  $C_{max}$  átlagértéke (CV)  $2,04 \mu\text{g/ml}$  (26%), és az  $AUC_{24}$  átlagértéke (CV)  $8,87 \mu\text{g}\cdot\text{óra/ml}$  (21%).

### Eloszlás

Intravénás adással végzett vizsgálatok szerint az abakavir és a lamivudin átlagos látszólagos megoszlási térfogata 0,8, illetve 1,3 l/kg. A plazmafehérje kötődésre vonatkozó *in vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy az abakavir terápiás koncentrációkban csak kis vagy közepes mértékben (kb. 49%) kötődik az emberi plazmafehérjékhez. A lamivudin farmakokinetikája a terápiás dózistartományban lineáris, és *in vitro* a plazmafehérjékhez korlátozott mértékben kötődik ( $< 36\%$ ). Ebből arra lehet következtetni, hogy kicsi a valószínűsége a plazmafehérjéről történő leszorításon alapuló gyógyszerkölsönhatásoknak.

Az adatok szerint az abakavir és a lamivudin penetrál a központi idegrendszerbe és bejut a cerebrospinalis folyadékba (CSF). Abakavirral végzett vizsgálatokban a CSF/plazma AUC arány 30 és 44% között volt. A megfigyelt csúcskoncentráció értékek naponta kétszer 600 mg abakavir adása esetén 9-szer nagyobbak, mint az abakavir  $0,08 \mu\text{g/ml}$ -es, illetve  $0,26 \mu\text{M}$ -os  $IC_{50}$  értékei. A lamivudin átlagos CSF/szérumszint aránya 2-4 órával az orális bevételt követően kb. 12% volt. A

lamivudin központi idegrendszerbe történő penetrációjának valós mértéke és annak összefüggése a klinikai hatásokkal nem ismert.

### Biotranszformáció

Az abakavirt elsősorban a máj bontja le, az alkalmazott adag kb. 2%-át a vese választja ki, változatlan formában. A metabolizmus emberben elsődlegesen az alkohol-dehidrogenáz és a glükuronid-képződés révén történik, ennek során 5'-karboxilsav, illetve 5'-glükuronid képződik, amelyek az alkalmazott dózishoz mintegy 66%-át teszik ki. Ezek a metabolitok a vizelettel ürülnek.

A lamivudin eliminációjában a metabolizmus csak mérsékelt szerepet játszik. A lamivudin túlnyomórészt a veséken keresztül, változatlan formában ürül. A metabolikus gyógyszerkölesönhatások valószínűsége a kismértékű májmetabolizmus (5-10%) miatt kicsi.

### Elimináció

Az abakavir átlagos felezési ideje kb. 1,5 óra. Az abakavir többszöri orális adagolása során napi kétszer 300 mg dózisban nincs szignifikáns abakavir kumuláció. Az abakavir eliminációja májmetabolizmus útján történik, majd a metabolitok elsősorban a vizelettel választódnak ki. A metabolitok és a változatlan abakavir együttesen a bevitt abakavir adagnak mintegy 83%-át teszik ki a vizeletben. A maradék a széklettel távozik.

A lamivudin esetében 5-7 órás eliminációs felezési időt észleltek. Az átlagos szisztémás lamivudin clearance kb. 0,32 l/óra/ttkg, döntően renális clearance-szel (> 70%), a szerves kationtranszport rendszeren keresztül. Vesekárosodott betegeken végzett vizsgálatok szerint a veseműködés zavara befolyásolja a lamivudin eliminációját. A Kivexa nem javasolt olyan betegeknél, akiknél a kreatinin clearance < 50 ml/perc, mivel a szükséges adagmódosítás nem valósítható meg (lásd 4.2 pont).

### Intracelluláris farmakokinetika

Egy vizsgálatban, melyben 20 HIV-fertőzött beteg 300 mg abakavirt kapott naponta kétszer, a 24 órás mintavételi időszak előtt egyetlen 300 mg-os adagot alkalmazva, a karbovir-TP terminális intracelluláris felezési idejének geometriai középértéke steady state esetén 20,6 óra volt, az abakavir plazmában mért felezési idejének geometriai középértékéhez képest, ami ebben a vizsgálatban 2,6 óra volt. Egy keresztezett vizsgálatban, amelybe 27 HIV-fertőzött beteget vontak be, az intracelluláris karbovir-TP expozíció magasabb volt a naponta egyszer 600 mg abakavir adagolási rend ( $AUC_{24,ss} + 32\%$ ,  $C_{max24,ss} + 99\%$  és  $C_{min} + 18\%$ ), mint a naponta kétszer 300 mg-os adagolási rend esetén. Azoknál a betegeknél, akik 300 mg lamivudint kaptak naponta egyszer, a lamivudin-TP terminális intracelluláris felezési ideje 16-19 órára nőtt a lamivudin plazmában mért 5-7 órás felezési idejéhez képest. Egy keresztezett vizsgálatban, amelybe 60 egészséges önkéntest vontak be, a lamivudin-TP farmakokinetikai paraméterei hasonlóak ( $AUC_{24,ss}$  és  $C_{max24,ss}$ ) vagy alacsonyabbak ( $C_{min} - 24\%$ ) voltak, a naponta kétszer 150 mg lamivudin adagolási renddel összehasonlítva. Összességében, ezek az adatok alátámasztják 300 mg lamivudin és 600 mg abakavir napi egyszeri adagolását HIV-fertőzött betegek kezelésére. Továbbá, ennek a kombinációnak a hatékonyságát és biztonságosságát napi egyszeri adagolás esetén egy pivotál klinikai vizsgálatban is kimutatták (CNA30021 – lásd Klinikai tapasztalatok).

### Különleges betegcsoportok

#### *Májkárosodás*

Az abakavirról és a lamivudinról külön-külön állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok.

Az abakavirt elsősorban a máj metabolizálja. Az abakavir farmakokinetikáját enyhe májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh érték 5-6) betegeknél vizsgálták, akik egyetlen 600 mg-os adagot kaptak, a medián (tartomány) AUC érték 24,1 (10,4-54,8)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  volt. Az eredmények azt mutatták, hogy az átlagos emelkedés (90% CI) az abakavir AUC értékénél 1,89-szeres [1,32; 2,70], míg az eliminációs

felezési időnél 1,58-szoros [1,22; 2,04] volt. Enyhe májbetegségben szenvedő betegeknél nem adható egyértelmű dóziscsökkentési ajánlás, az abakavir expozíció jelentős variabilitása miatt.

Mérsékelt vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek adatai alapján a lamivudin farmakokinetikáját a májműködés zavara nem befolyásolja szignifikánsan.

Az abakavirra vonatkozóan rendelkezésre álló adatok alapján a Kivexa alkalmazása nem ajánlott közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében.

#### *Vesekárosodás*

A lamivudinról és az abakavirról külön vannak farmakokinetikai adatok. Az abakavirt elsősorban a máj metabolizálja, és kb. 2%-a választódik ki változatlan formában a vizelettel. Az abakavir farmakokinetikája a végső stádiumú vesebetegségben szenvedőkben hasonló a normális vesefunkciójú betegekéhez. Lamivudinnal végzett vizsgálatok szerint a plazmakoncentrációja (AUC) növekszik veseműködési zavarban szenvedő betegekben, a csökkent clearance miatt. A Kivexa nem javasolt olyan betegeknél, akiknél a kreatinin clearance  $< 50$  ml/perc, mivel a szükséges adagmódosítás nem valósítható meg.

#### *Időskorúak*

Nincsenek farmakokinetikai adatok 65 évnél idősebb betegekre vonatkozóan.

#### *Gyermekek*

A gyermekeknek adott orális gyógyszerformákból az abakavir gyorsan és jól felszívódik. Gyermekekkel végzett farmakokinetikai vizsgálatokban igazolták, hogy a napi egyszeri alkalmazás mind a belsőleges oldat, mind a tablettá gyógszerforma esetében ekvivalens  $AUC_{24}$  értéket biztosít, mint a napi kétszeri adagolás.

A lamivudin abszolút biohasznosulása (kb. 58–66%) a 12 évesnél fiatalabb gyermekekénél csökkent mértékű és változékonyabb volt. Ugyanakkor a tablettát szedő gyermekekkel végzett farmakokinetikai vizsgálatokban igazolták, hogy azonos napi összdózis mellett a napi egyszeri alkalmazás ekvivalens  $AUC_{24}$  értéket biztosít, mint a napi kétszeri adagolás.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Egy negatív *in vivo* patkány micronucleus teszt kivételével nincsenek adatok az abakavir és a lamivudin kombinációjának hatásáról állatokban.

#### Mutagenitás és karcinogenitás

Bakteriális teszteken sem az abakavir, sem a lamivudin nem volt mutagén, de összhangban más nukleozid-analógokkal, gátolják a sejt DNS replikációját *in vitro* emlős tesztekben, így egér lymphoma tesztben. Egy abakavir és lamivudin kombinációval végzett *in vivo* patkány micronucleus teszt eredményei negatívak voltak.

A lamivudinnak nem volt genotoxikus hatása az *in vivo* vizsgálatokban, a klinikai plazmakoncentrációknál 40-50-szer nagyobb plazmaszintet biztosító adagokban. Csekély a lehetősége annak, hogy az abakavir magas vizsgálati koncentrációkban akár *in vitro*, akár *in vivo* kromoszómakárosodást okozzon.

Az abakavir és a lamivudin kombinációjának karcinogén potenciálját nem vizsgálták. Patkányokon és egereken végzett hosszú időtartamú orális karcinogenitási vizsgálatokban a lamivudin nem mutatott karcinogén potenciált. Karcinogenitási vizsgálatokban per os adva abakavirt egereknek és patkányoknak, mind a malignus, mind a nem malignus tumorok incidenciája növekedett. Malignus



tumorok előfordultak mindkét faj hím állataiban a preputialis mirigyben, és a nőstények clitoris mirigyében, patkányoknál a hímek pajzsmirigyében, és a nőstények májában, húgyhólyagjában, nyirokcsomóiban és subcutisában.

E tumorok többségét a legnagyobb abakavir dózisok, egereknél 330 mg/kg/nap, míg patkányoknál 600 mg/kg/nap adása esetén észlelték. Kivételt képezett a preputialis mirigy-tumor, amely egerekben 110 mg/kg dózisonál jelentkezett. A hatással nem rendelkező dózisszinten (no effect level) a szisztémás expozíció egerekben és patkányokban a humán terápia során kialakuló szisztémás expozíció háromszorosának, ill. hétszeresének felelt meg. Jóllehet ezeknek az eredményeknek a klinikai jelentősége nem ismert, ezek az adatok arra utalnak, hogy a potenciális klinikai haszon nagyobb, mint a karcinogenitás kockázata.

### Toxicitás ismételt adagolás esetén

A toxikológiai vizsgálatok során az abakavir kezelés megnövelte a máj tömegét patkányokban és majmokban. Ennek klinikai jelentősége nem ismert. Nincsenek klinikai vizsgálatokból szerzett bizonyítékok az abakavir hepatotoxikus hatásáról. Ezen felül, az abakavir metabolizmusának autoindukcióját, ill. más, a máj útján metabolizálódó gyógyszerkészítmények metabolizmusának indukcióját nem észlelték emberben.

Abakavirt két évig adva, egereken és patkányokon enyhe myocardialis degenerációt észleltek. A szisztémás expozíció 7-24-szerese volt a várható humán szisztémás expozíciónak. E megfigyelések klinikai jelentősége nem ismert.

### Reprodukciós toxikológia

Állatokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok azt mutatták, hogy az abakavir és a lamivudin átjut a placentán.

A lamivudin az állatkísérletekben nem volt teratogén, de nyulakban a humán expozícióhoz képest viszonylag alacsony szisztémás expozícióknál a korai embrió halálozás növekedését tapasztalták. Hasonló hatás patkányokban még nagyon magas szisztémás expozícióknál sem volt tapasztalható.

Az abakavir toxikus hatást mutatott a fejlődő embrióra és foetusra patkányokban, de nyulakban nem. A következőket észlelték: csökkent foetalis testtömeg, foetalis oedema, továbbá a csontváz eltérések/rendellenességek előfordulásának növekedése, korai intrauterin elhalás, halvaszülés. Az abakavir teratogén potenciáljára vonatkozólag nem vonhatók le következtetések a fenti embrio-foetalis toxicitások alapján.

Egy patkányokon végzett fertilitási vizsgálatban az abakavir és a lamivudin nem befolyásolta sem a nőstények, sem a hímek termékenységét.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag:

magnézium-sztearát  
mikrokristályos cellulóz  
karboximetil-keményítő-nátrium.

#### Tablettabevonat:

Opadry Orange YS-1-13065-A, melynek összetevői:  
hipromellóz

titán-dioxid (E171)  
makrogol 400,  
poliszorbát 80,  
sunset yellow FCF (E110).

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

30 tableta átlátszatlan fehér (PVC/PVDC-alumínium/papír) gyermekbiztos buborékcsomagolásban. Gyűjtőcsomagolás, amely 90 (3 x 30 darabos csomagolásban) tablettát tartalmaz, átlátszatlan fehér (PVC/PVDC-alumínium/papír) gyermekbiztos buborékcsomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Hollandia

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

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

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. december 17.  
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. november 17.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Lásd I.sz. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet benyújtani.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

**Az abakavir-tartalmú (ABC) készítmények (Ziagen, Kivexa és Trizivir) EU kockázatkezelési tervei az alábbi kockázat-minimalizálási tervet tartalmazzák az abakavir által okozott túlérzékenységi reakcióval (HSR) kapcsolatban, amely fontos, azonosított kockázat:**

<b>Biztonságossági probléma</b>	<b>ABC túlérzékenység (beleértve a HLA-B*5701 szűrést követően az ABC HSR kockázatával kapcsolatban csökkenő klinikai elővigyázatosságot is)</b>
<b>Rutinszerű kockázat-minimalizálási tevékenységek</b>	Az EU SPC részletes információkat és tanácsokat tartalmaz az ABC HSR-rel kapcsolatban
<b>További kockázat-minimalizálási tevékenységek</b>	<b>Célkitűzés és indoklás:</b> az ABC HSR jobb megértése és fokozott figyelemmel kísérése
	<b>Javasolt intézkedések:</b> az egészségügyi szakemberek aktualizált ABC HSR oktatási anyagokkal való ellátása olyan országokban, ahol a forgalomba hozatali engedély jogosultja rendelkezik az ABC forgalomba hozatali engedélyével.
	<b>A javasolt kockázat-minimalizálási tevékenység sikerességének igazolására használandó kritériumok:</b> az oktatási program implementálását a forgalomba hozatali engedély jogosultja auditálás útján rendszeresen ellenőrzi.
	<b>Javasolt felülvizsgálati időszak:</b> az anyagok felülvizsgálata évenként fog történni.

Az ABC HSR Oktatási Program az ABC monokomponensű készítmény (Ziagen; USA: 1998. december, EU: 1999. július) formájában történt első hatósági engedélyezése óta áll rendelkezésre.

**Az oktatási anyag kulcselemei** magukban foglalják az ABC HSR megértésének és a ráirányuló figyelemnek a fokozását, továbbá a hatályos, jóváhagyott EU alkalmazási előírásban már szereplő információk bővítését:

### 1. Az abakavir túlérzékenységi reakció diagnózisa

**Az ABC HSR-el kapcsolatos fő tünetek** közé tartozik a láz (~80%), a bőrkiütés (~70%), az emésztőszervi tünetek (>50%), pl. az émelygés, a hasfájás, a hányás és a hasmenés, továbbá az általános rossz közérzet, a kimerültség, a fejfájás (~50%) és az egyéb tünetek (~30%), pl. légzőszervi, nyálkahártya- és csont- és izomrendszeri tünetek.

**A fentiek alapján ajánlott, hogy a betegek azonnal lépjenek kapcsolatba kezelőorvosukkal annak eldöntése érdekében, hogy abba kell-e hagyniuk az abakavir szedését, ha:**

- bőrtünetek állnak fenn, VAGY
- egy vagy több tünet alakul ki legalább két alábbi csoportból:
  - láz,
  - légszomj, torokfájás vagy köhögés,
  - émelygés, hányás, hasmenés vagy hasfájás,
  - rendkívüli fáradtság, fájdalmak, illetve általános rosszullét.

### 2. Farmakogenetikai vizsgálat

A HLA-B\*5701 az egyetlen azonosított farmakogenetikai marker, amely következetesen köthető az ABC HSR reakció klinikai diagnózisához. Azonban egyes gyanított ABC túlérzékenységi reakcióban szenvedő betegek nem feltétlenül rendelkeznek HLA-B\*5701 allállal.

Az abakavir kezelés megkezdése előtt a klinikusoknak szűrniük kell HLA-B\*5701-re. A HLA-B\*5701 státuszt minden esetben dokumentálni kell, és a terápia megkezdése előtt a beteget erre vonatkozóan fel kell világosítani. Továbbra is a gyanított ABC túlérzékenység klinikai diagnózisa szolgál a döntéshozatal alapjául. Az ABC túlérzékenység kockázatának felmérése céljából történő HLA-B\*5701 szűrés ABC-t szedő betegeknél sohasem pótolhatja a megfelelő klinikai figyelmet és betegellátást. Ha klinikai alapon nem zárható ki az ABC túlérzékenység, az ABC alkalmazását véglegesen abba kell hagyni és nem szabad újratekinteni, függetlenül a HLA-B\*5701 szűrés eredményeitől. Szűrés ajánlott olyan ismeretlen HLA-B\*5701 státuszú betegek abakavir kezelésének újraindítása előtt is, akik korábban tolerálták az abakavirt.

### **3. Az ABC HSR reakció ellátása**

A HLA-B\*5701 státusztól függetlenül azoknak a betegeknek, akiknél túlérzékenységi reakciókat diagnosztizáltak, azonnal abba kell hagyniuk az abakavir szedését. Tünetek bármikor jelentkezhetnek az ABC-kezelés során, de általában a terápia első 6 hetében fordulnak elő. A túlérzékenységi reakciók kialakulását követően, az abakavir szedésének abbahagyását illető késlekedés azonnali és életveszélyes reakciókhoz vezethet. Az abakavir abbahagyását követően, a túlérzékenységi reakció tüneteit a helyi terápiás irányelvek alapján kell kezelni. Az újbóli ABC-expozíció gyorsabban kialakul és súlyosabb reakciókat eredményezhet, amelyek halálos kimenetelűek lehetnek, ezért az újbóli expozíció ellenjavallott.

### **4. Túlérzékenységi esettanulmányok**

Az oktatási anyagok 3 modell esettanulmányt tartalmaznak a különböző klinikai scenáriók és azok ellátásának demonstrálására.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**



## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Kivexa 600 mg/300 mg filmtabletta  
abakavir/lamivudin

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

600 mg abakavir (szulfát formájában) és 300 mg lamivudin filmtablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Sunset yellow színezéket (E110) tartalmaz, további információért lásd a betegtájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Tépje le a Készenléti Kártyát, amely fontos gyógyszerbiztonsági információkat tartalmaz!

**FIGYELEM!** Ha bármilyen, túlérzékenységre utaló tünetet észlel, **AZONNAL** forduljon kezelőorvosához!

„Itt tépje le”

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/04/298/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

kivexa

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:  
SN:  
NN:

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Külső címke 90 tablettához (3 x 30 darab filmtablettával), (blue box-szal), átlátszó műanyag fóliával borítva**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Kivexa 600 mg/300 mg filmtabletta  
abakavir/lamivudin

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

600 mg abakavir (szulfát formájában) és 300 mg lamivudin filmtablettánként.

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Sunset yellow színezéket (E110) tartalmaz, további információért lásd a betegtájékoztatót.

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Gyűjtőcsomagolás, amely 90 (3 x 30 db-os csomagolásban) filmtablettát tartalmaz.

### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**FIGYELEM!** Ha bármilyen, túlérzékenységre utaló tünetet észlel, **AZONNAL** forduljon orvosához!

### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/04/298/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Gyűjtőcsomagolás 90 (3 x 30 db-os csomagolásban) filmtablettát – blue box nélkül  
BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZ  
30 TABLETTA**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Kivexa 600 mg/300 mg filmtabletta  
abakavir/lamivudin

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

600 mg abakavir (szulfát formájában) és 300 mg lamivudin filmtablettánként.

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Sunset yellow színezéket (E110) tartalmaz, további információért lásd a betegtájékoztatót.

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 filmtabletta  
A gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem forgalmazható.

### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Vegye le a kartondobozról a Készenléti Kártyát, amely fontos gyógyszerbiztonsági információkat tartalmaz!

**FIGYELEM!** Ha bármilyen, túlzérzékenységre utaló tünetet észlel, **AZONNAL** forduljon orvosához!

„Itt tépje le”

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)****13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

kivexa

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Kivexa 600 mg/300 mg tableta  
abakavir/lamivudin

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

ViiV Healthcare BV

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**



## KIVEXA TABLETTA KÉSZENLÉTI KÁRTYA

### 1. OLDAL

**FONTOS - KÉSZENLÉTI KÁRTYA**  
**Kivexa (abakavir/lamivudin) tablettá**  
**Ezt a kártyát mindig tartsa magánál!**

Mivel a Kivexa abakavirt tartalmaz, egyes Kivexa-t szedő betegeknél túlérzékenységi reakció (súlyos allergiás reakció) alakulhat ki, amely **életveszélyes lehet**, ha folytatják a Kivexa szedését.

**AZONNAL HÍVJA KEZELŐORVOSÁT, aki eldönti, hogy abba kell-e hagynia a Kivexa szedését, ha:**

- 1) **bőrén kiütések jelentek meg, VAGY**
- 2) **a megadott tünetcsoportok közül legalább KETTŐBŐL egy vagy több tünetet észlel:**
  - láz,
  - légszomj, torokfájás vagy köhögés,
  - hányinger vagy hányás vagy hasmenés vagy hasi fájdalom,
  - nagyfokú fáradtság vagy fájdalomérzet vagy általános rossz közérzet.

Ha ezen reakció miatt hagyta abba a Kivexa szedését, **SOHA TÖBBÉ NEM SZEDHET** újra Kivexa-t vagy más abakavir-tartalmú gyógyszert (pl. Ziagen, Triumeq vagy Trizivir), mert **órákon belül** életveszélyes vérnyomásesés vagy halál léphet fel.

**(lásd a kártya hátoldalát!)**

### 2. OLDAL

Azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy a Kivexa túlérzékenységi reakciót okozott! Írja fel kezelőorvosa adatait:

Orvos:..... Tel:.....

**Ha kezelőorvosát nem tudja elérni, azonnal keressen más orvosi segítséget (pl. forduljon a legközelebbi kórház sürgősségi osztályához)!**

Ha átfogó tájékoztatást szeretne kapni a Kivexa-ról, hívja fel [feltüntetve a helyi képviselő neve és telefonszáma]

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Kivexa 600 mg/300 mg filmtabletta abakavir/lamivudin

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### **FONTOS — Túlérzékenységi reakciók**

A Kivexa abakavirt tartalmaz (amely egyes gyógyszereknek, így a **Trizivir**-nek, **Triumeq**-nek és a **Ziagen**-nek is hatóanyaga). Néhány, abakavirt szedő betegnél **túlérzékenységi reakció** (súlyos allergiás reakció) alakulhat ki, ami életveszélyes lehet, ha folytatják az abakavir tartalmú gyógyszerek szedését.

**Figyelmesen el kell olvasnia minden információt a 4. pontban, a „Túlérzékenységi reakciók” c. bekeretezett részben.**

A Kivexa csomagolásában egy **Készenléti Kártya** is található, ami figyelmezteti Önt és az egészségügyi szakembereket az abakavir túlérzékenységre. **Ezt a kártyát vegye le a dobozról, és mindig tartsa magánál.**

### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Kivexa és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Kivexa szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Kivexa-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Kivexa-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### **1. Milyen típusú gyógyszer a Kivexa és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

**A Kivexa-t a HIV (humán immunhiány vírus) okozta fertőzés kezelésére alkalmazzák felnőttteknél, serdülőknél és legalább 25 kg testtömegű gyermekeknél.**

A Kivexa két hatóanyagot tartalmaz, amelyeket a HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak: abakavirt és lamivudint. Ezek az antiretrovirális (retrovírus-ellenes) gyógyszerek azon csoportjába tartoznak, amelyeket *nukleozid-analóg reverz transzkriptáz gátló szereknek (NRTI-k)* neveznek.

A Kivexa nem gyógyítja meg teljesen a HIV-fertőzést: csökkenti, és alacsony szinten tartja a vírusszámot az Ön szervezetében. Ezen kívül növeli a CD4 sejtszámot a vérben. A CD4 sejtek olyan fehérvérsejtek, amelyek fontos szerepet játszanak abban, hogy segítsék az Ön szervezetét a fertőzések leküzdésében.

A Kivexa-kezelésre nem mindenki reagál egyformán. Az Ön kezelőorvosa figyelemmel fogja kísérni a kezelés eredményességét.

## 2. Tudnivalók a Kivexa szedése előtt

### Ne szedje a Kivexa-t:

- ha **allergiás** (*túlérzékeny*) az abakavirra (vagy más gyógyszerre, amelyik abakavirt tartalmaz — úgymint **Trizivir**, **Triumeq** vagy **Ziagen**), lamivudinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

**Figyelmesen olvasson el minden információt a túlérzékenységi reakciókról a 4. pontban. Beszélje meg kezelőorvosával, ha úgy gondolja, ez érvényes Önre. Ne szedjen Kivexa-t!**

### A Kivexa fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Egyes betegeknél, akik HIV-betegségükre Kivexa-t szednek, vagy más kombinált HIV-kezelést kapnak, fokozott a súlyos mellékhatások kockázata. Önnek tudnia kell a fokozott kockázatokról:

- ha Ön **közepesen súlyos vagy súlyos májbetegségben** szenved,
- ha valaha **májbetegségben** szenvedett, beleértve a hepatitisz B-t és a hepatitisz C-t is (ha hepatitisz B-fertőzése van, ne hagyja abba a Kivexa szedését, amíg kezelőorvosa nem tanácsolja, mivel hepatitisze kiújulhat),
- ha kifejezetten **túlsúlyos** (főleg akkor, ha Ön nő),
- ha **veseproblémája** van.

**A Kivexa alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, ha a fentiek bármelyike érvényes Önre.** A gyógyszer szedése alatt soron kívüli ellenőrző vizsgálatokra lehet szüksége, beleértve a vérvizsgálatokat is. **További információkért lásd a 4. pontot.**

### Abakavir túlérzékenységi reakciók

Az ún. HLA-B\*5701 gént nem hordozó betegeknél is kialakulhat **túlérzékenységi reakció** (súlyos allergiás reakció).

**Figyelmesen olvasson el minden információt a túlérzékenységi reakciókról a betegtájékoztató 4. pontjában.**

### Szívroham kockázata

Nem zárható ki, hogy az abakavir fokozza a szívroham kialakulásának a kockázatát.

**Mondja el kezelőorvosának**, ha Önnek szívproblémái vannak, dohányzik, vagy olyan betegségben szenved, amely fokozza a szívbetegségek kialakulásának a kockázatát, mint a magas vérnyomás vagy a cukorbetegség. Ne hagyja abba a Kivexa szedését, hacsak kezelőorvosa nem tanácsolja.

### Figyeljen a fontos tünetekre

A HIV-fertőzés gyógyszeres kezelése alatt egyes betegeknél egyéb – akár súlyos – állapotok is kialakulhatnak. Ismernie kell a fontos panaszokat és tüneteket, hogy azokra odafigyelhessen, mielőtt a Kivexa-t szedi.

**Olvassa el „A kombinált HIV-kezelés más lehetséges mellékhatásai” alatti információkat a betegtájékoztató 4. pontjában.**

### Mások védelme

A HIV-fertőzés fertőzött személlyel létesített szexuális kapcsolat, illetve fertőzött vérrrel történő átvitel útján terjed (például közösen használt injekciós tű által).

E gyógyszer szedése ellenére Ön továbbra is terjesztheti a HIV-fertőzést, habár hatásos retrovírus-ellenes kezelés ennek kockázatát csökkenti. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen óvintézkedések szükségesek mások megfertőzésének elkerülése érdekében.

### Egyéb gyógyszerek és a Kivexa

**Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről**, beleértve a gyógynövény-készítményeket és a vény nélkül kapható gyógyszereket is.

Ne felejtse el megemlíteni kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha a Kivexa mellett új gyógyszert kezd el szedni.

**A következő gyógyszerek nem alkalmazhatók Kivexa-val együtt:**

- emtricitabin, amelyet a **HIV-fertőzés** kezelésére alkalmaznak,
- más lamivudin-tartalmú gyógyszerek, amelyeket a **HIV- vagy a hepatitisz B-fertőzés** kezelésére alkalmaznak,
- nagy adagban **trimetoprim/szulfametoxazol**, amely antibiotikum,
- kladribin, amelyet a **hajjas sejtes leukémia** kezelésére alkalmaznak.  
**Mondja el kezelőorvosának**, ha ezek valamelyikével kezelik.

**Néhány gyógyszer kölcsönhatásba lép a Kivexa-val**

Ilyenek az alábbiak:

- **fenitoin**, amelyet **epilepszia** kezelésére alkalmaznak.  
**Mondja el kezelőorvosának**, ha fenitoint szed. Lehet, hogy az orvosnak ellenőrzés alatt kell tartania Önt a Kivexa szedése alatt.
- **metadon**, amelyet a **heroin helyettesítésére** alkalmaznak. Az abakavir gyorsítja a metadon kiürülését a szervezetből. Ha metadont szed, figyelni fogják, vannak-e megvonási tünetei. Szükség lehet a metadon adagjának módosítására.  
**Mondja el kezelőorvosának**, ha metadont szed.
- rendszeresen szedett, **szorbitot és egyéb cukoralkoholt** (például xilitet, mannitot, laktitot vagy maltitot) tartalmazó (általában folyékony formájú) gyógyszerek.  
**Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének**, ha bármilyen hasonló gyógyszert szed.

**Terhesség**

**A Kivexa szedése terhesség alatt nem ajánlott.** A Kivexa és a hozzá hasonló gyógyszerek mellékhatásokat okozhatnak a magzatnál. Ha terhessége ideje alatt Kivexa-t szedett, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat és más diagnosztikai vizsgálatokat végeztethet, hogy figyelemmel követhesse gyermeke fejlődését. Azoknál a gyermekeknél, akiknek az édesanyja a terhesség ideje alatt NRTI-t szedett, a HIV elleni védelemmel járó előnyök felülmúlták a mellékhatások veszélyét.

**Szoptatás**

**HIV-pozitív nőknek nem szabad szoptatniuk**, mert a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre. A Kivexa hatóanyagai kis mennyiségben kiválasztódhatnak az anyatejbe.

Amennyiben Ön szoptat, vagy tervezi, hogy szoptasson:

**Haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával.**

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Kivexa okozhat olyan mellékhatásokat, amelyek befolyásolhatják az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

**Beszéljen kezelőorvosával** a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeiről, mialatt a Kivexa-t szedi.

**Fontos információk a Kivexa tableta egyes további összetevőiről**

A Kivexa „sunset yellow” nevű színezéket tartalmaz (E110), amely egyes esetekben allergiás reakciókat okozhat.

**3. Hogyan kell szedni a Kivexa-t?**

**A gyógyszert mindig pontosan a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje.**

Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

**A Kivexa ajánlott adagja felnőtteknél, serdülőknél és legalább 25 kg testtömegű gyermekeknél naponta egyszer egy tabletta.**

A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni. A Kivexa étellel együtt vagy anélkül egyaránt bevehető.

#### **Maradjon rendszeres kapcsolatban kezelőorvosával**

A Kivexa segít az állapota kezelésében. Rendszeresen szednie kell minden nap annak érdekében, hogy megakadályozza a betegség súlyosbodását. Továbbra is előfordulhat, hogy egyéb fertőzések vagy a HIV-fertőzéssel kapcsolatos más betegségek alakulnak ki szervezetében.

**Tartsa a kapcsolatot kezelőorvosával, és ne hagyja abba a Kivexa szedését**, hacsak kezelőorvosa nem tanácsolja.

#### **Ha az előírtnál több Kivexa-t vett be**

Ha véletlenül túl sok Kivexa-t vett be, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, vagy keresse fel tanácsért a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Kivexa-t**

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be azt, amint eszébe jut. Ezután folytassa a kezelést az előírás szerint. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

A Kivexa rendszeres szedése fontos, mert ha nem szabályos időközönként veszi be, nagyobb lehet az esélye a túlérzékenységi reakciók kialakulásának.

#### **Ha abbahagyta a Kivexa szedését**

Ha bármilyen oknál fogva abbahagyta a Kivexa szedését — különösen, ha azért, mert úgy gondolta, hogy mellékhatások léptek fel, vagy mert Önnek egyéb betegsége van:

**Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt újrakezdené a gyógyszer szedését.** Orvosa ellenőrizni fogja, hogy tünetei túlérzékenységi reakcióval voltak-e kapcsolatban. Amennyiben orvosa úgy gondolja, hogy az összefüggés lehetséges, **utasítani fogja, hogy soha többé ne szedjen Kivexa-t vagy semmilyen más, abakavir-tartalmú gyógyszert (pl. Trizivir-t, Triumeq-et vagy Ziagen-t).** Fontos, hogy ezt az utasítást betartsa.

Ha kezelőorvosa azt tanácsolja, hogy kezdje újra a Kivexa szedését, megkérheti Önt, hogy olyan helyen vegye be az első adagot, ahol szükség esetén orvosi segítség áll rendelkezésre.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérzsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérzsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

HIV-fertőzés kezelése esetén sokszor nehéz megállapítani, hogy egy tünet a Kivexa vagy az egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerek mellékhatása, vagy azt maga a HIV-betegség okozza. **Ezért nagyon fontos, hogy egészségi állapotának bármilyen változásáról tájékoztassa kezelőorvosát.**

Az ún. HLA-B\*5701 gént nem hordozó betegeknél is kialakulhat **túlérzékenységi reakció** (súlyos allergiás reakció), amelyet a beteg tájékoztató „Túlérzékenységi reakciók” fejezete ismertet.

**Nagyon fontos, hogy elolvassa és megértse az erről a súlyos reakcióról közölt információkat.**

**A Kivexa-val kapcsolatban alább felsorolt mellékhatásokon túl, a kombinált HIV-kezelés során más állapotok is kialakulhatnak.**

Fontos, hogy elolvassa „A kombinált HIV-kezelés más lehetséges mellékhatásai” c. részben, az ebben a fejezetben alább található tudnivalókat.

### **Túlérzékenységi reakciók**

A **Kivexa abakavirt** tartalmaz (amely egyes gyógyszereknek, így a **Trizivir**-nek, **Triumeq**-nek és a **Ziagen**-nek is hatóanyaga). Az abakavir súlyos allergiás reakciót okozhat, amely túlérzékenységi reakcióként ismeretes. Ezeket a túlérzékenységi reakciókat gyakrabban észlelték abakavirt tartalmazó gyógyszereket szedő betegeknél.

### **Kinél alakulnak ki ezek a reakciók?**

Bárkinél, aki Kivexa-t szed, kialakulhat túlérzékenységi reakció az abakavirral szemben, amely életveszélyes lehet, ha folytatja a Kivexa szedését.

Nagyobb valószínűséggel alakul ki ez a reakció Önnél, ha az ún. **HLA-B\*5701** típusú gént hordozza (de a reakció akkor is felléphet, ha nincs meg Önben ez a géntípus). Mielőtt felírnák a Kivexa-t, meg kell vizsgálni Önt, hogy hordozza-e ezt a gént. **Ha tudomása van arról, hogy Ön hordozza ezt a gént, mondja el kezelőorvosának, mielőtt megkezdené a Kivexa szedését.**

Egy klinikai vizsgálatban minden 100, abakavirral kezelt és az ún. HLA-B\*5701 gént nem hordozó beteg közül kb. 3-4-nél túlérzékenységi reakció (súlyos allergiás reakció) alakult ki.

### **Mik a tünetek?**

A leggyakoribb tünetek:

- **láz** (magas testhőmérséklet) és **bőrkiütés**.

Egyéb gyakori tünetek:

- hányinger (émelygés), hányás, hasmenés, hasi (gyomor-) fájdalom, nagyfokú fáradtság.

További tünetek közé tartoznak:

Ízületi vagy izomfájdalmak, a nyak duzzanata, légszomj, torokfájás, köhögés, alkalmanként fejfájás, a szem gyulladása (kötőhártya-gyulladás), a száj kifekélyesedése, alacsony vérnyomás, a kezek vagy lábfejek bizsergése vagy zsibbadása.

### **Mikor jelentkeznek ezek a reakciók?**

Túlérzékenységi reakciók a Kivexa szedése során bármikor jelentkezhetnek, de leginkább a kezelés első 6 hetében fordulnak elő.

### **Azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával:**

- 1. ha bőrkiütése jelentkezik, VAGY**
- 2. ha legalább 2 tünetet észlel az alábbiak közül:**
  - láz,
  - légszomj, torokfájás vagy köhögés,
  - hányinger vagy hányás, hasmenés vagy hasi fájdalom,
  - nagyfokú fáradtság vagy fájdalomérzet, vagy általános, rossz közérzet.

**Kezelőorvosa azt tanácsolhatja, hogy hagyja abba a Kivexa szedését.**

### **Ha abbahagyta a Kivexa szedését**

Amennyiben túlérzékenységi reakció miatt hagyta abba a Kivexa szedését, **SOHA TÖBBÉ NEM SZEDHET újra Kivexa-t vagy semmilyen egyéb abakavirt tartalmazó gyógyszert (pl. Trizivir-t,**

**Triumeq-et vagy Ziagen-t).** Ha ezt teszi, órákon belül életveszélyes vérnyomásesés léphet fel, ami halált okozhat.

Ha bármilyen oknál fogva abbahagyta a Kivexa szedését – különösen ha azért, mert úgy gondolta, hogy mellékhatások léptek fel, vagy mert Önnek egyéb betegsége van:

**Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt újrakezdené a gyógyszer szedését.** Orvosa ellenőrizni fogja, hogy a tünetek túlérzékenységi reakcióval voltak-e összefüggésben. Amennyiben orvosa úgy gondolja, hogy az összefüggés lehetséges, **utasítani fogja, hogy soha többé ne szedjen Kivexa-t vagy semmilyen más, abakavir-tartalmú gyógyszert (pl. Trizivir-t, Triumeq-et vagy Ziagen-t).** Fontos, hogy ezt az utasítást betartsa.

Esetenként olyan betegeknél is jelentkeztek túlérzékenységi reakciók, akik újra kezdték szedni az abakavir-tartalmú gyógyszereket, de akiknél a kezelés leállítását megelőzően csak egy tünet fordult elő a Készenléti Kártyán feltüntetettek közül.

Olyan betegeknél, akik korábban túlérzékenységgel kapcsolódó tünetek jelentkezése nélkül szedtek abakavir tartalmú gyógyszereket, nagyon ritkán kialakult túlérzékenységi reakció ezen gyógyszerek újbóli alkalmazása után.

Ha orvosa azt tanácsolja, hogy kezdje újra a Kivexa szedését, megkérheti Önt, hogy olyan helyen vegye be az első adagot, ahol szükség esetén orvosi segítség a rendelkezésre áll.

**Ha Ön túlérzékeny a Kivexa-ra, akkor a biztonságos megsemmisítés céljából vissza kell adnia minden fel nem használt Kivexa tablettát.** Kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát.

A Kivexa csomagolása tartalmaz egy **Készenléti Kártyát**, amely emlékezteti Önt és az egészségügyi személyzetet a túlérzékenységi reakciókra vonatkozóan. **Válassza le ezt a Kártyát, és mindig tartsa magánál.**

### **Gyakori mellékhatások**

Ezek **10 beteg közül legfeljebb 1-nél** jelentkezhetnek:

- túlérzékenységi reakciók,
- fejfájás,
- hányás,
- hányinger,
- hasmenés,
- gyomorfájdalom,
- étvágytalanság,
- fáradtság, levertség,
- láz,
- általános rossz közérzet,
- alvászavarok (*álmatlanság*),
- izomfájdalom és izompanaszok,
- ízületi fájdalom,
- köhögés,
- irritáció az orrban, orrfolyás,
- bőrkütés,
- hajhullás.

### **Nem gyakori mellékhatások**

Ezek **100 beteg közül legfeljebb 1-nél** jelentkezhetnek, és vérvizsgálattal mutathatók ki:

- alacsony vörösvértestszám (*vérszegénység*) vagy alacsony fehérvérsejtszám (*neutropénia*),
- a májenzimek szintjének emelkedése,
- a véralvadásban szerepet játszó sejtek számának csökkenése (*trombocitopénia*).



### Ritka mellékhatások

Ezek **1000 beteg közül legfeljebb 1-nél** jelentkezhetnek:

- májbetegségek, úgymint sárgaság, májnagyobbodás vagy zsírmáj, májgyulladás (*hepatitisz*),
- hasnyálmirigy-gyulladás (*pankreatitisz*),
- az izomszövet lebomlása.

Vérvizsgálattal kimutatható ritka mellékhatások:

- az *amiláz* nevű enzim szintjének emelkedése.

### Nagyon ritka mellékhatások

Ezek **10 000 beteg közül legfeljebb 1-nél** jelentkezhetnek:

- zsibbadás, bizsergő érzés a bőrben (mintha tűvel szurkálnák),
- gyengeségérzet a végtagokban,
- bőrkütés, amely hólyagokból állhat, és parányi céltáblákra emlékeztet (központi sötét folt, világosabb területtel övezve, a szélén sötét gyűrűvel (*eritéma multiforme*),
- nagy kiterjedésű hólyagos kiütések és hámló bőrterületek, elsősorban a száj, az orr, a szemek és a nemi szervek körül (*Stevens–Johnson szindróma*), és egy súlyosabb forma, amikor a testfelület több mint 30%-a lehámlik (*toxikus epidermális nekrolízis*),
- tejsavas acidózis (túl nagy mennyiségű tejsav a vérben).

**Azonnal forduljon orvoshoz, ha ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli.**

Vérvizsgálattal kimutatható nagyon ritka mellékhatások:

- a csontvelő azon képességének elvesztése, hogy új vörösvértesteket termeljen (*tiszta vörösvértest aplázia*).

### Ha mellékhatások jelentkeznek

**Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének**, ha bármely mellékhatás súlyossá vagy zavaróvá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel.

### A HIV-ellenes kombinált kezelés további, lehetséges mellékhatásai

A kombinált kezelés, mint amilyen a Kivexa is, más betegségek kialakulását is előidézheti a HIV kezelése során.

### Fertőzésekre és gyulladásokra utaló tünetek

#### Korábbi fertőzések fellángolhatnak

Az előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegek immunrendszere gyenge, és nagyobb valószínűséggel alakulnak ki náluk súlyos fertőzések (*opportunistá fertőzések*). Az ilyen fertőzések lehetnek tünetmentesek és a gyenge immunrendszer nem észleli őket a kezelés megkezdése előtt. A kezelés kezdetét követően az immunrendszer megerősödik és felveheti a harcot a fertőzésekkel szemben, amely fertőző és gyulladásos tüneteket okozhat. A tünetek közé általában a **láz**, valamint az alábbiak némelyike tartozik:

- fejfájás,
- hasi fájdalom,
- nehézlégzés.

Ritkán, ahogyan az immunrendszer megerősödik, megtámadhatja a test saját szöveteit is (*autoimmun betegségek*). Az autoimmun betegségek tünetei akár több hónappal a HIV-fertőzés elleni gyógyszer szedésének megkezdését követően is kialakulhatnak. Ennek tünetei az alábbiak lehetnek:

- szívdobogásérzés (gyors vagy szabálytalan szívverés) vagy remegés,
- hiperaktivitás (fokozott nyugtalanság és mozgáskényszer),
- a kezekben és a lábokban kezdődő gyengeség, amely a törzs felé terjed.

**Ha bármilyen fertőzésre és gyulladásra utaló tünetet tapasztal,** vagy bármilyen tünetet észlel a fentiek közül:

**Azonnal mondja el kezelőorvosának.** A fertőzés kezelésére ne vegyen be egyéb gyógyszert, amíg nem kérte ki kezelőorvosa tanácsát.

### **Csontrendszeri problémái lehetnek**

Egyes betegeknél, akik a HIV-re kombinált kezelést kapnak, egy *oszteonekrózis* nevű betegség alakulhat ki. Ez a csontszövet részleges elhalását jelenti, a csontok vérellátásának romlása miatt. A betegeknél akkor alakul ki nagyobb valószínűséggel ez az állapot:

- ha hosszú ideig részesülnek a kombinált kezelésben,
- ha gyulladásgátló gyógyszereket, úgynevezett kortikoszteroidokat is szednek,
- ha alkoholt fogyasztanak,
- ha immunrendszerük nagyon legyengült,
- ha túlsúlyosak.

### **Az oszteonekrózis tünetei:**

- ízületi merevség,
- ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén),
- nehezített mozgás.

Ha ezen tünetek közül bármelyiket tapasztalja:

**Mondja el kezelőorvosának.**

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Kivexa-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Kivexa?**

A Kivexa filmtabletta hatóanyagai: 600 mg abakavir (szulfát formájában) és 300 mg lamivudin.

Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, nátrium-keményítő-glikolát és magnézium-sztearát a tableta magban. A tableta bevonata: Opadry Orange YS-1-13065-A, melynek összetevői: hipromellóz, titán-dioxid, makrogol 400, poliszorbát 80 és sunset yellow FCF (E110).

### **Milyen a Kivexa külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Kivexa filmtabletták egyik oldalán „GS FC2” bevésés van. A tabletták narancssárga színűek,

kapszula alakúak, 30 tablettát tartalmazó buboréksomagolásban és 90 (3 × 30) tablettát tartalmazó gyűjtő-buboréksomagolásban kaphatók.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

ViiV Healthcare BV, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, Hollandia.

**Gyártó**

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

ГлаксoСмитКлайн EООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
[lv-epasts@gsk.com](mailto:lv-epasts@gsk.com)

**Portugal**

VII VHIV HEALTHCARE,  
UNIPESSOAL, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
[viiv.fi.pt@viihealthcare.com](mailto:viiv.fi.pt@viihealthcare.com)

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

ViiV Healthcare UK Limited  
Tel: + 44 (0)800 221441  
[customercontactuk@gsk.com](mailto:customercontactuk@gsk.com)

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}**

A készítményről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.