

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Kivexa 600 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 600 mg af abacavíri (sem súlfat) og 300 mg af lamivúdíni.

Hjálparefni með þekkta verkun: Sunset yellow FCF (E110) 1,7 mg í hverri töflu

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Appelsínugular, filmuhúðaðar, hylkisлага töflur, með ígreyptri áletrun GS FC2 á annarri hlið.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Kivexa er ætlað til samsettrar meðferðar með retróveirulyfjum gegn HIV-sýkingu (Human Immunodeficiency Virus) hjá fullorðnum, unglíngum og börnum sem vega a.m.k. 25 kg (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Áður en meðferð með abacavíri er hafin skal skima fyrir HLA-B*5701-samsætunni hjá sérhverjum HIV-smituðum sjúklingi, óháð kynþætti (sjá kafla 4.4). Ekki skal nota abacavír hjá sjúklingum sem vitað er að bera HLA-B*5701-samsætuna.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal ávísað af sérfræðingi í smitsjúkdómum, sem hefur reynslu af meðferð HIV-sýkingar.

Skammtar

Fullorðnir, unglíngar og börn sem vega a.m.k. 25 kg:

Ráðlagður skammtur af Kivexa er ein tafla einu sinni á dag.

Börn sem vega minna en 25 kg:

Ekki ætti að gefa Kivexa börnum sem vega innan við 25 kg þar sem lyfjaformið býður ekki upp á minnkun skammta.

Kivexa inniheldur tvö virk efni í sömu töflunni og skal ekki ávísa Kivexa fyrir sjúklinga sem þurfa aðlögun skammta. Sérlyf sem innihalda abacavír og lamivúdín hvort í sínu lagi eru til fyrir þau tilvik þar sem hætta þarf meðferð eða aðlaga þarf skammt af öðru virka efninu. Í slíkum tilvikum er læknum vísað á upplýsingar um þessi lyf.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir:

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um lyfjahvörf hjá sjúklingum eldri en 65 ára. Sérstök aðgát er ráðlögð hjá sjúklingum í þessum aldurshópi vegna aldurstengdra breytinga svo sem skerðingar á nýrnastarfsemi og breytinga á blóðfræðilegum þáttum.

Skert nýrnastarfsemi:

Kivexa er ekki ráðlagt til notkunar fyrir sjúklinga með kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín þar sem nauðsynleg skammtaáðlögun er ekki möguleg (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi:

Abacavír umbrotnar fyrst og fremst í lifur. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir varðandi sjúklinga með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi, því er notkun Kivexa ekki ráðlögð nema hún sé talin nauðsynleg. Hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh stig 5-6) er þörf á nákvæmu eftirliti ásamt reglulegum mælingum á plasmabéttni abacavírs ef mögulegt er (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn:

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Kivexa hjá börnum sem veiga minna en 25 kg.

Upplýsingar sem liggja fyrir koma fram í köflum 4.8, 5.1 og 5.2, en ekki er hægt að gefa ráðleggingar varðandi skammta.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Kivexa má taka með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Sjá kafla 4.4 og 4.8.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur sem eiga við abacavír og lamivúdín eru í þessum kafla. Umfram þau eru engin sérstök varnaðarorð eða varúðarreglur varðandi Kivexa.

Þrátt fyrir að sýnt hafi verið fram á að veiruhamlandi meðferð með retróveirulyfjum minnki verulega smithættu við kynlíf, er ekki hægt að útiloka að einhver áhætta sé til staðar. Gera skal varúðarráðstafanir til að hindra smit samkvæmt leiðbeiningum í hverju landi fyrir sig.

Ofnæmisviðbrögð (sjá einnig kafla 4.8)

Abacavíri fylgir hætta á ofnæmisviðbrögðum (sjá kafla 4.8), sem einkennast af hita og/eða útbrotum ásamt öðrum einkennum sem benda til þess að mörg líffæri eigi hlut að máli. Ofnæmisviðbrögð hafa komið fram við notkun abacavírs, sum lífshættuleg og í mjög sjaldgæfum tilvikum banvæn, þegar þau voru ekki meðhöndluð á viðeigandi hátt.

Hætta á ofnæmisviðbrögðum við abacavíri er mikil hjá sjúklingum sem greinast með HLA-B*5701-samsætuna. Hins vegar hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum við abacavíri í lægri tíðni hjá sjúklingum sem ekki hafa þessa samsætu.

Því skal fylgja eftirfarandi atriðum:

- Alltaf skal staðfesta hvort HLA-B*5701 samsætan sé til staðar áður en meðferð er hafin.

- Aldrei má hefja meðferð með Kivexa hjá sjúklingum sem eru með HLA-B*5701 samsætuna eða hjá sjúklingum sem ekki eru með HLA-B*5701 samsætuna en hafa fengið ofnæmisviðbrögð sem talin eru tengjast abacavíri við meðferð sem abacavír var hluti af (t.d. Ziagen, Trizivir, Triumeq).
- **Stöðva verður meðferð með Kivexa án tafar**, jafnvel þó HLA-B*5701-samsætan sé ekki til staðar ef grunur leikur á ofnæmisviðbrögðum. Ef tefst að hætta meðferð með Kivexa eftir að ofnæmi er farið að koma fram getur það valdið lífshættulegum viðbrögðum.
- Þegar meðferð með Kivexa hefur verið hætt vegna gruns um ofnæmisviðbrögð **má aldrei aftur hefja meðferð að nýju með Kivexa eða einhverju öðru lyfi sem inniheldur abacavír** (t.d. Ziagen, Trizivir, Triumeq).
- Ef meðferð með lyfjum sem innihalda abacavír er hafin að nýju í kjölfar ofnæmisviðbragða sem talin eru við abacavíri, getur það valdið bráðri endurkomu einkenna, innan klukkustunda. Þessi endurkoma er venjulega alvarlegri en upphaflegu viðbrögðin og getur valdið lífshættulegri lækun blóðþrýstings og dauða.
- Til að forðast að notkun abacavírs sé hafin að nýju, skal gefa sjúklingum sem grunur leikur á að hafi fengið ofnæmisviðbrögð fyrirmæli um að farga því sem eftir er af Kivexa töflunum.
- **Klínísk lýsing á ofnæmisviðbrögðum við abacavíri**

Einkenni ofnæmisviðbragða við abacavíri eru vel þekkt úr klínískum rannsóknum og við eftirfylgni eftir að lyfið kom á markað. Einkenni komu yfirleitt fram á fyrstu sex vikunum (miðgildi tíma þar til þau komu fram er 11 dagar) eftir að meðferð með abacavíri var hafin, **þó þessi viðbrögð geti komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur.**

Næstum öllum ofnæmisviðbrögðum við abacavíri fylgja hiti og/eða útbrot. Öðrum einkennum sem hafa komið fram sem hluti ofnæmisviðbragða við abacavíri er lýst nákvæmlega í kafla 4.8 (Lýsing á völdum aukaverkunum), þ.m.t. einkenni frá öndunarfarum og meltingarfærum. Mikilvægt er að slík einkenni geta valdið því **að ofnæmisviðbrögð séu ranglega greind sem öndunarfærasjúkdómar (lungnabólga, berkjubólga, kverkabólga) eða maga- og þarmabólga.**

Einkenni tengd ofnæmisviðbrögðum versna við áframhaldandi meðferð og geta orðið lífshættuleg. Þessi einkenni hverfa venjulega þegar meðferð með abacavíri er hætt.

Mjög sjaldan hafa sjúklingar sem hætt hafa notkun abacavírs af öðrum ástæðum en vegna einkenna ofnæmisviðbragða einnig fengið lífhættuleg viðbrögð innan klukkustunda frá því að meðferð með abacavíri var hafin að nýju (sjá kafla 4.8 Lýsing á völdum aukaverkunum). Hjá slíkum sjúklingum verður að hefja notkun abacavírs að nýju við aðstæður þar sem læknishjálp er aðgengileg.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um að meðferðin sjálf hafi þessi áhrif en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um að nein ákveðin meðferð hafi þessi áhrif. Vísað er til samþykkrtra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitum og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Brisbólga

Greint hefur verið frá brisbólgu en orsakatengsl við lamivúdín og abacavír eru óviss.

Hætta á meðferðarbresti

- Þríþætt núkleósíðameðferð: Greint hefur verið frá háu hlutfalli meðferðarbrests (virological failure) og framkomu ónæmis í upphafi meðferðar þegar abacavír og lamivúdín voru notuð ásamt tenófóvírdísóproxílfúmarati, þegar lyfin eru tekin einu sinni á dag.
- Hættan á meðferðarbresti er hugsanlega meiri með Kivexa, en við aðra meðferðarkosti (sjá kafla 5.1).

Lifrarsjúkdómar

Öryggi og verkun Kivexa hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi lifrarsjúkdóma. Notkun Kivexa er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Hjá sjúklingum með undirliggjandi skerðingu á lifrarstarfsemi, þ. á m. langvinna virka lifrabólgu, er aukin tíðni truflana á lifrarstarfsemi meðan á samsettri retróveirulyfjameðferð stendur og skal hafa hefðbundið eftirlit með lifrarstarfsemi þessara sjúklinga. Ef merki eru um versnun lifrarsjúkdóma hjá þessum sjúklingum skal íhuga að gera hlé á meðferðinni eða hætta henni.

Sjúklingar sem einnig eru með langvinna sýkingu af völdum lifrabólguveiru B eða C

Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C, sem eru í samsettri retróveirulyfjameðferð, eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar aukaverkanir á lifur. Í þeim tilvikum þar sem um samhliða meðferð gegn lifrabólgu B eða C er að ræða, er vísað til samantektar á eiginleikum viðkomandi lyfja til frekari upplýsinga.

Ef lamivúdín er notað samhliða við meðferð gegn HIV og lifrabólgu B veiru (HBV) má finna viðbótarupplýsingar um notkun lamivúdíns til meðferðar gegn lifrabólgu B í samantekt á eiginleikum lyfja sem innihalda lamivúdín og er ætlað til meðferðar við HBV.

Ef meðferð með Kivexa er hætt hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af HBV, er reglulegt eftirlit með niðurstöðum lifrarprófa og merkjum um eftirmyndun HBV ráðlagt, þar sem bráð versnun lifrabólgu getur átt sér stað þegar lamivúdínmeðferð er hætt (sjá samantekt á eiginleikum fyrir lyf sem innihalda lamivúdín og eru ætluð til meðferðar við HBV).

Starfstruflun í hvatberum eftir útsetningu í móðurkviði

Núkleós(t)íðhliðstæður kunna að hafa áhrif á starfsemi hvatbera af mismunandi stigum, sem koma greinilegast fram með stavúdíni, dídanósíni og zídóvúdíni. Greint hefur verið frá starfstruflun í hvatberum hjá HIV neikvæðum ungbörnum sem útsett hafa verið fyrir núkleósíðhliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu; slíkt hefur að mestu tengst meðferð með zídóvúdíni. Helstu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru truflanir í blóði (blóðleysi, daufkyrningafæð) og truflanir á efnaskiptum (laktathækkun í blóði, lípasahækkun í blóði). Þessar aukaverkanir voru oft skammvinnar. Mjög sjaldan hefur verið greint frá truflunum í taugakerfi sem koma seint fram (ofstælingu, krömpum, óeðlilegri hegðun). Hvort slíkar truflanir í taugakerfi eru skammvinnar eða varanlegar er enn ekki vitað. Þessar niðurstöður skal íhuga varðandi hvert það barn, sem útsett er í móðurkviði fyrir núkleós(t)íðhliðstæðum, með alvarlegar klínískar niðurstöður af óþekktum orsökum, einkum taugafræðilegar niðurstöður. Þessar niðurstöður hafa ekki áhrif á nógildandi tilmæli hér á landi um notkun meðferðar gegn retróveirum hjá þunguðum konum til að hindra HIV-smit frá móður til barns.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýkingum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett retróveirulyfjameðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cýtómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýkóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii* (oft kölluð PCP). Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þörf krefur. Einnig hefur verið greint frá því að

sjálfsofnæmissjúkdómar (svo sem Graves-sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun; tíminn sem tilgreindur hefur verið þar til þeir koma fram er samt breytilegri og slík tilvik geta átt sér stað mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta retróveirulyfjameðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Tækifærissýkingar

Benda skal sjúklingum á að Kivexa sem og önnur retróveirulyf lækna ekki HIV-sýkingu og að þeir geta eftir sem áður fengið tækifærissýkingar og önnur vandamál sem fylgja HIV-sýkingu. Sjúklingar skulu þess vegna vera undir nákvæmu klínísku eftirliti hjá sérfræðingum sem reynslu hafa af meðhöndlun á þessum HIV-tengdu sjúkdómum.

Hjartadrep

Áhorfsrannsóknir hafa sýnt tengsl milli hjartadreps og notkunar abacavírs. Aðallega voru rannsakaðir sjúklingar sem áður höfðu fengið retróveirulyfjameðferð. Niðurstöður úr klínískum prófunum sýndu örfá tilvik hjartadreps og ekki var hægt að útiloka smávægilega aukna áhættu. Yfir heildina er nokkuð ósamræmi milli fyrirliggjandi niðurstaðna frá áhorfshópum og frá slembiprófunum þannig að hvorki er hægt að staðfesta né hafna orsakatengslum milli abacavírmeðferðar og hættunnar á hjartadrepi. Ekki hefur enn fundist líffræðilegur verkunarmáti sem skýrt getur hættuna á hjartadrepi. Þegar Kivexa er ávísað skal grípa til aðgerða til að reyna að lágmarka alla þá áhættuþætti sem hægt er að hafa áhrif á (t.d. reykingar, háþrýsting og of háa fitu í blóði).

Milliverkanir lyfja:

Kivexa skal ekki tekið með neinum öðrum lyfjum sem innihalda lamivúdín eða lyfjum sem innihalda emtricitabín.

Ekki er mælt með samhliða notkun lamivúdíns og cladribíns (sjá kafla 4.5).

Hjálparefni

Kivexa inniheldur azólitarefnið „sunset yellow“ sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þar sem Kivexa inniheldur abacavír og lamivúdín geta allar milliverkanir sem fundist hafa hjá þessum lyfjum hvoru fyrir sig, einnig átt við Kivexa. Klínískar rannsóknir hafa sýnt að engar klínískt mikilvægar milliverkanir eru milli abacavírs og lamivúdíns.

Abacavír er umbrotið af UDP-glúkúrónýltransferasaensímum (UGT-ensímum) og alkóhóldehýdrógenasa; gjöf samhliða UGT-ensímörvum eða -hemlum eða efnasamböndum sem hverfa brott fyrir tilstilli alkóhóldehýdrógenasa, gæti breytt útsetningu fyrir abacavíri. Lamivúdín er hreinsað út um nýru. Virk nýrnaseyting á lamivúdíni í þvág verður fyrir tilstilli lífrænna katjónaferja; gjöf lamivúdíns samhliða hemlum á ferjur fyrir lífrænar katjónir gæti aukið útsetningu fyrir lamivúdíni.

Abacavír og lamivúdín umbrotna ekki marktækt fyrir tilstilli cýtókróm P450-ensíma (svo sem CYP 3A4 CYP 2C9 eða CYP 2D6) og né hafa þau hamlandi eða örvandi áhrif á þetta ensímferli. Því eru litlar líkur á milliverkunum við retróveirupróteasahemla, lyf sem ekki eru núkleósíðahliðstæður og

önnur lyf sem umbrotna fyrir tilstilli helstu P450-ensíma.

Kivexa skal ekki tekið með neinum öðrum lyfjum sem innihalda lamivúdín (sjá kafla 4.4).

Ekki skal líta á listann hér fyrir neðan sem tæmandi en hann er einkennandi fyrir þá flokka sem rannsakaðir voru.

Lyf eftir lyfjaflokkum	Milliverkun Margfeldismeðaltal breytingar (%) (Hugsanlegur verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða notkun
RETRÓVEIRULYF		
Dídanósín /abacavír	Milliverkun ekki rannsökuð.	Engin þörf á skammtaaðlögun.
Dídanósín/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	
Zídóvúdín/abacavír	Milliverkun ekki rannsökuð	
Zídóvúdín/lamivúdín Zídóvúdín 300 mg stakur skammtur Lamivúdín 150 mg stakur skammtur	Lamivúdín: AUC ↔ Zídóvúdín : AUC ↔	
Emtrícítabín/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	
SÝKINGALYF		
Trímetóprím/súlfametoxazól/abacavír	Milliverkun ekki rannsökuð.	Engin þörf á skammtaaðlögun fyrir Kivexa.
Trímetóprím/súlfametoxazól /lamivúdín (160 mg/800 mg einu sinni á dag í 5 daga/300 mg stakur skammtur)	Lamivúdín: AUC ↑40% Trímetóprím: AUC ↔ Súlfametoxazól: AUC ↔ (hömlun á ferjum fyrir lífrænar katjónir)	
Þegar gefa þarf trímetóprím/súlfametoxazól samhliða skal hafa klínískt eftirlit með sjúklingum. Háir skammtar af trímetóprími/súlfametoxazóli, til meðferðar við lungnabólgu af völdum <i>pneumocystis jirovecii</i> (PCP) og bogfrymlasótt (toxoplasmosis), hafa ekki verið rannsakaðir og skal forðast notkun þeirra.		
LYF GEGN MYCOBACTERIACEAE-TEGUNDUM		
Rífampisín/abacavír	Milliverkun ekki rannsökuð. Möguleiki á aðeins minni plasmabéttni abacavírs, vegna UGT-örvunar.	Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að veita ráðleggingar um skammtaaðlögun.
Rífampisín/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	
KRAMPASTILLANDI LYF		
Fenóbarbital/abacavír	Milliverkun ekki rannsökuð. Möguleiki á aðeins minni plasmabéttni abacavírs, vegna UGT-örvunar.	Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að veita ráðleggingar um skammtaaðlögun.
Fenóbarbital/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	

Fenýtóín/abacavír	Milliverkun ekki rannsökuð. Möguleiki á aðeins minni plasmabéttni abacavírs, vegna UGT-örvunar.	Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að veita ráðleggingar um skammtaaðlögun.
Fenýtóín/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	Fylgist með þéttni fenýtóíns.

Lyf eftir lyfjaflokkum	Milliverkun Margfeldismeðaltal breytingar (%) (Hugsanlegur verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða notkun
ANDHISTAMÍN (HISTAMÍN-H2-VIÐTAKABLOKKAR)		
Ranitidín/abacavír	Milliverkun ekki rannsökuð.	Engin þörf á skammtaaðlögun.
Ranitidín/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð. Milliverkun af klínískri þýðingu ólíkleg. Brotthvarf ranitidíns er aðeins að hluta um flutningskerfi fyrir lífrænar katjónir í nýrum	
Címetidín/abacavír	Milliverkun ekki rannsökuð.	Engin þörf á skammtaaðlögun.
Címetidín/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð. Milliverkun af klínískri þýðingu ólíkleg. Brotthvarf címetidíns er aðeins að hluta um flutningskerfi fyrir lífrænar katjónir í nýrum.	
FRUMUEYÐANDI LYF		
Cladribín/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð. Lamivúdín hindrar fosfórýleringu cladribíns innan frumna <i>in vitro</i> sem hugsanlega veldur hættu á skertri verkun cladribíns við samhliða notkun við klínískar aðstæður. Sumar klínískar niðurstöður benda einnig til hugsanlegrar milliverkunar á milli lamivúdíns og cladribíns.	Því er ekki mælt með samhliða notkun lamivúdíns og cladribíns (sjá kafla 4.4).
ÓPÍÓÍÐ		
Metadón/abacavír (40 til 90mg einu sinni á dag í 14 daga/600 mg stakur skammtur, síðan 600 mg tvisvar á dag í 14 daga)	Abacavír: AUC ↔ C _{max} ↓35% Metadón: CL/F ↑22%	Engin þörf á skammtaaðlögun fyrir Kivexa. Aðlögun metadónskammta ólíkleg hjá meirihluta sjúklinga; stöku sinnum getur þurft að aðlaga metadónskammtinn.
Metadón/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	
RETÍNÓÍÐ		

Retínóíðsambönd (t.d. ísótretínóín)/abacavír	Milliverkun ekki rannsökuð. Möguleiki á milliverkun vegna sameiginlegs brotthvarfsferils fyrir tilstilli alkóhóldehýdrógenasa.	Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að veita ráðleggingar um skammtaaðlögun.
Retínóíðsambönd (t.d. ísótretínóín)/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	
Lyf eftir lyfjaflokkum	Milliverkun Margfeldismeðaltal breytingar (%) (Hugsanlegur verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða notkun
ÝMISLEGT		
Etanól/abacavír (0,7 g/kg stakur skammtur/ 600 mg stakur skammtur)	Abacavír: AUC ↑41% Etanól: AUC ↔ (Hömlun alkóhóldehýdrógenasa)	Engin þörf á skammtaaðlögun.
Etanól/lamivúdín	Milliverkun ekki rannsökuð.	
Sorbitól lausn (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivúdín	Stakur skammtur af lamivúdín mixtúru, lausn 300 mg Lamivúdín: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Þegar mögulegt er á að forðast langvarandi notkun Kivexa samhliða lyfjum sem innihalda sorbitól og önnur fjölalkóhól eða einsykrualkóhól með osmótíska verkun (t.d. xylítól, mannítól, lactítól, maltítól). Íhuga á tíðara eftirlit með HIV-1 veirumagni í blóði þegar langtímagjöf samhliða er óhjákvæmileg.

Skammstafanir: ↑ = Hækkun; ↓ = lækkun; ↔ = engin marktæk breyting; AUC = flatarmál undir blóðþéttnitímaferli; C_{max} = hámarksþéttni; CL/F = úthreinsun eftir inntöku

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa aðeins verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Sem almenna reglu, við ákvörðun um notkun retróveirulyfja til meðferðar við HIV-sýkingu hjá barnshafandi konum og þar með til að draga úr hættu á HIV-smiti hjá nýburanum, skal hafa í huga niðurstöður úr dýrarannsóknum sem og klíníska reynslu hjá barnshafandi konum.

Dýrarannsóknir með abacavíri hafa sýnt eiturvekanir á fósturvísi og fóstur hjá rottum, en ekki kanínum. Dýrarannsóknir með lamivúdíni hafa sýnt fram á aukin dauðsföll fósturvísa snemma á meðgöngu hjá kanínum en ekki hjá rottum (sjá kafla 5.3). Virku innihaldsefni í Kivexa geta hugsanlega hindrað eftirmyndun DNA og abacavír hefur sýnt krabbameinsvaldandi áhrif í dýratilraunum (sjá kafla 5.3). Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt. Abacavír og lamivúdín hafa reynst fara yfir fylgju hjá konum.

Hjá barnshafandi konum í meðferð með abacavíri hafa ekki komið fram nein vansköpunarvaldandi áhrif eða áhrif á fóstur/nýbura í yfir 800 tilvikum þar sem um var að ræða útsetningu á fyrsta þriðjungi meðgöngu og yfir 1.000 tilvikum þar sem um var að ræða útsetningu á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu. Hjá barnshafandi konum í meðferð með lamivúdíni hafa ekki komið fram nein vansköpunarvaldandi áhrif eða áhrif á fóstur/nýbura í yfir 1.000 tilvikum þar sem um var að ræða

útsetningu á fyrsta þriðjungi meðgöngu og yfir 1.000 tilvikum þar sem um var að ræða útsetningu á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Kivexa á meðgöngu, en á grundvelli þessara upplýsingar er hins vegar ólíklegt að hætta sé á vansköpunarvaldandi áhrifum af völdum Kivexa hjá konum.

Hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrabólgu og eru í meðferð með lyfi sem inniheldur lamivúdín, svo sem Kivexa og verða barnshafandi, skal hafa í huga að lifrabólgan gæti hugsanlega tekið sig upp þegar meðferð með lamivúdíni er hætt.

Truflun á starfsemi hvatbera

Sýnt hefur verið fram á að hliðstæður núkleósíða og núkleótíða valda ýmsum skemmdum á hvatberum *in vitro* og *in vivo*. Greint hefur verið frá truflun á hvatberastarfsemi hjá HIV-neikvæðum ungbörnum, sem hafa verið útsett fyrir núkleósíðahliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu (sjá kafla 4.4).

Brjóstgjöf

Abacavír og umbrotsefni þess skiljast út í mjólk hjá rottum. Abacavír skilst einnig út í brjóstamjólk kvenna.

Samkvæmt yfir 200 þörum mæðra/barna sem fengu meðferð við HIV er þéttni lamivúdíns í sermi brjóstmylkinga mæðra sem fengu meðferð við HIV mjög lág (<4% af þéttni í sermi móður) og minnkar smám saman niður í ógreinanlega þéttni þegar brjóstmylkingar ná 24 vikna aldri. Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi abacavírs og lamivúdíns við gjöf hjá börnum yngri en 3 mánaða.

Til þess að forðast HIV-smit er ráðlagt að HIV-smitaðar konur hafi börn sín ekki undir neinum kringumstæðum á brjósti.

Frjósemi

Dýrarannsóknir sýndu að hvorki abacavír né lamivúdín höfðu nein áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hafa ætti í huga klínískt ástand sjúklings og mögulegar aukaverkanir af völdum Kivexa þegar hæfni sjúklings til aksturs eða notkunar véla er metin.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Aukaverkanirnar sem fram komu af Kivexa samræmdust niðurstöðum mats á öryggi abacavírs og lamivúdíns þegar þau eru gefin sem aðskilin lyf. Í mörgum tilvikum er óljóst hvort tengsl eru milli aukaverkana og virka efnisins, fjölmargra annarra lyfja sem notuð eru við meðferð gegn HIV-sýkingu eða hvort þær eru afleiðing framgangs undirliggjandi sjúkdóms.

Margar af þeim aukaverkunum sem taldar eru upp í töflunni hér á eftir (ógleði, uppköst, niðurgangur, hiti, svefnhöfgi, útbrot) eru algengar hjá sjúklingum með abacavírofnæmi. Því þarf að athuga vandlega hvort um ofnæmisviðbrögð sé að ræða hjá sjúklingum sem fá þessi einkenni (sjá kafla 4.4). Örsjaldan hefur verið greint frá regnbogaroðasótt, Stevens-Johnson-heilkenni eða eitrunardreplosi húðþekju, þar sem ekki var hægt að útiloka abacavírofnæmi. Í slíkum tilvikum skal notkun lyfja sem innihalda abacavír hætt til frambúðar.

Tafla yfir aukaverkanir

Þeim aukaverkunum sem taldar eru a.m.k. mögulega tengdar abacavíri eða lamivúdíni er raðað eftir líffærakerfum, líffærum og heildartíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar

(> 1/10), algengar (> 1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (> 1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (> 1/10.000 til < 1/1.000), koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000).

Líffærakerfi	Abacavír	Lamivúdín
Blóð og eitlar		<i>Sjaldgæfar:</i> Hlutleysiskyrningafæð og blóðleysi (bæði alvarleg í einstökum tilvikum), blóðflagnafæð. <i>Mjög sjaldgæfar:</i> Einangruð vanmyndun (aplasia) rauðra blóðkorna.
Ónæmiskerfi	<i>Algengar:</i> Ofnæmi.	
Efnaskipti og næring	<i>Algengar:</i> Lystarleysi. <i>Koma örsjaldan fyrir:</i> Mjólkursýrublóðsýring.	<i>Koma örsjaldan fyrir:</i> Mjólkursýrublóðsýring.
Taugakerfi	<i>Algengar:</i> Höfuðverkur.	<i>Algengar:</i> Höfuðverkur, svefnleysi. <i>Koma örsjaldan fyrir:</i> Tilvik úttaugakvilla (eða húðskynstruflana) hafa verið skráð.
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		<i>Algengar:</i> Hósti, einkenni frá nefi.
Meltingarfæri	<i>Algengar:</i> Ógleði, uppköst, niðurgangur. <i>Mjög sjaldgæfar:</i> brisbólga hefur verið skráð, en orsakasamband við abacavír er óvíst.	<i>Algengar:</i> Ógleði, uppköst, verkir eða krampar í kviði, niðurgangur. <i>Mjög sjaldgæfar:</i> Hækkun amýlása í blóði. Einnig hafa tilvik brisbólgu verið skráð.
Lifur og gall		<i>Sjaldgæfar:</i> Tímabundin hækkun á lifrarensímum (AST, ALT). <i>Mjög sjaldgæfar:</i> Lifrabólga.
Húð og undirhúð	<i>Algengar:</i> útbrot (án almennra einkenna). <i>Koma örsjaldan fyrir:</i> regnbogaroðasótt, Stevens Johnson-heilkenni og eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis).	<i>Algengar:</i> Útbrot, hárlos. <i>Mjög sjaldgæfar:</i> Ofsabjúgur.
Stoðkerfi og stoðvefur		<i>Algengar:</i> Liðverkir, vöðvasjúkdómar. <i>Mjög sjaldgæfar:</i> Rákvöðvalýsa.
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<i>Algengar:</i> hiti, svefnhöfgi, þreyta.	<i>Algengar:</i> Preyta, lasleiki, hiti.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmi fyrir abacavíri

Einkenni þessara ofnæmisviðbragða eru talin upp hér á eftir. Þau hafa komið fram annaðhvort í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu lyfsins. Þau sem komið hafa fram hjá **að minnsta kosti 10% sjúklinga** með ofnæmisviðbrögð eru feitletruð.

Næstum allir sjúklingar sem fá ofnæmisviðbrögð fá hita og/eða útbrot (yfirleitt dröfnuörðuútbrot eða ofsakláða) sem hluta heilkennisins, hins vegar hafa viðbrögð komið fram án útbrot eða hita. Önnur lykileinkenni eru m.a. einkenni frá meltingarfærum, öndunarfærum eða almenn einkenni svo sem svefnhöfgi og lasleiki.

<i>Húð</i>	Útbrot (yfirleitt dröfnuörðuútbrot eða ofsakláði).
<i>Meltingarfæri</i>	Ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkir , sár í munni.
<i>Öndunarfæri</i>	Mæði, hósti , særindi í hálsi, andnaðarheilkenni hjá fullorðnum (adult respiratory distress syndrome), öndunarbílun.
<i>Ýmislegt</i>	Hiti, svefnhöfgi, lasleiki , bjúgur, eitlakovilli, lágur blóðþrýstingur, tárubólga, bráðaofnæmi.
<i>Taugakerfi/Geðræn vandamál</i>	Höfuðverkur , náladofi.
<i>Blóð og eitlar</i>	Eitilfrumufæð.
<i>Lifur/brisi</i>	Hækkun lifrarprófa , lifrabólga, lifrabílun.
<i>Stoðkerfi</i>	Vöðvaverkir , mjög sjaldan vöðvalýsa, liðverkir, hækkun kreatínínasa.
<i>Pvaggfæri</i>	Hækkun kreatíníns, nýrnabílun.

Einkenni tengd þessum ofnæmisviðbrögðum versna við áframhaldandi meðferð og geta orðið lífshættuleg og í mjög sjaldgæfum tilvikum banvæn.

Ef meðferð með abacavíri er hafin að nýju í kjölfar ofnæmisviðbragða við abacavíri, getur það valdið bráðri endurkomu einkenna, innan klukkustunda. Þessi endurkoma ofnæmisviðbragða er venjulega alvarlegri en upphaflegu viðbrögðin og getur valdið lífshættulegri lækkun blóðþrýstings og dauða. Svipuð viðbrögð hafa einnig sjaldan komið fram eftir að notkun abacavírs er hafin að nýju hjá sjúklingum sem aðeins fengu eitt lykileinkenna ofnæmisins (sjá hér að framan) áður en notkun abacavírs var hætt; og örsjaldan einnig hjá sjúklingum sem hafa hafið meðferð að nýju án þess að hafa áður fengið nein einkenni ofnæmisviðbragða (þ.e. sjúklingum sem áður voru taldir þola abacavír).

Efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar getur komið fram bólgusvörun vegna sýkinga af völdum einkennalausra eða leifa tækifærissýkinga. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (svo sem Graves-sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun; tíminn sem tilgreindur hefur verið þar til þeir koma fram er samt breytilegri og getur verið margir mánuðir frá því að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Beindrep

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar retróveirulyfjameðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Börn

Öryggisupplýsingar sem styðja skömmtn einu sinni á dag hjá börnum koma úr ARROW rannsókninni (COL105677), þar sem 669 HIV-1 smituð börn (frá 12 mánaða til ≤17 ára) fengu abacavír og lamivúdín, annaðhvort einu sinni eða tvisvar á dag (sjá kafla 5.1). Innan þessa þýðis fengu 104 HIV-1 smituð börn, sem vógu a.m.k. 25 kg, abacavír og lamivúdín sem Kivexa einu sinni á dag. Engar viðbótarupplýsingar um öryggi hafa komið fram hjá börnum sem fengu lyfið annaðhvort einu sinni eða tvisvar á dag samanborið við fullorðna.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu [samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig](#), sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Engin sérstök einkenni eða merki hafa verið greind eftir bráða ofskömmtn með abacavíri eða lamivúdíni, fyrir utan þau sem talin eru upp sem aukaverkanir.

Ef ofskömmtn á sér stað ber að fylgjast með sjúklingnum með tilliti til eitrunar (sjá kafla 4.8) og beita venjulegri stuðningsmeðferð eftir þörfum. Þar sem unnt er að fjarlægja lamivúdín með himnuskilun, má beita samfelldri blóðskilun sem meðferð við ofskömmtn, þó svo að það hafi ekki verið prófað. Ekki er vitað hvort hægt er að fjarlægja abacavír með kviðskilun eða blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar, veirulyf til meðferðar á HIV-sýkingum, blöndur. ATC-flokkur: J05AR02.

Verkunarháttur: Abacavír og lamivúdín eru bakritahemlar í flokki núkleósíðahliðstæðna og hafa öflug og sérhæfð hemjandi áhrif á HIV-1 og HIV-2 (LAV2 og EHO) afritun. Bæði abacavír og lamivúdín eru umbrotin af innanfrumu-kínösóm í samsvarandi 5'-þrífosföt (TP) sem eru virku hlutarnir. Lamivúdín-TP og carbóvír-TP (hið virka þrífosfatform abacavírs) eru hvarfefni fyrir og samkeppnishemlar HIV-bakrita. Hins vegar byggjast helstu veiruhamlandi áhrif þeirra á innlimun einfosfatformsins inn í DNA-keðju veirunnar en það veldur lokun keðjunnar. Abacavír- og lamivúdín-þrífosföt sýna afgerandi minni sækni í DNA-pólýmerasa hýsilfrumunnar.

Engin mótverkandi áhrif *in vitro* komu í ljós á milli lamivúdíns og annarra retróveirulyfja (lyf sem voru prófuð: dídánósín, nevírapín og zídóvúdín). Mótverkandi áhrif á veiruhömlun abacavírs í frumuræktun voru ekki fyrir hendi í samsetningu með núkleósíðabakritahemlunum dídánósíni, emtrícítabíni, stavúdíni, tenófóvíri eða zídóvúdíni, með nevírapíni sem er bakritahemill sem ekki er núkleósíð eða próteasahemlinum amprenavíri.

Veiruhamlandi virkni in vitro

Sýnt hefur verið fram á að bæði abacavír og lamivúdín hindra afritun rannsóknastofustofna og klínískra einangraðra stofna af HIV í mörgum frumtegundum, þ.m.t. ummynduðum T-frumulínum, frumulínum frá einkjörnungum/stórátfrumum og frumrækt með virkjuðum, útlægum blóðeitilfrumum og einkjörnungum/stórátfrumum. Styrkurinn sem þurfti til að hafa 50% áhrif á afritun veiranna (EC₅₀) eða 50% blokkunarstyrkur (IC₅₀), var mismunandi eftir veirunni og hýsilfrumtegundinni.

Meðaltal EC₅₀ fyrir abacavír, gegn rannsóknastofustofnum af HIV-1IIIIB og HIV-1HXB2, var á bilinu

frá 1,4 til 5,8 μM . Miðgildi eða meðaltal EC_{50} fyrir lamivúdín, gegn rannsóknastofustofnum af HIV-1, voru á bilinu 0,007 til 2,3 μM . Meðaltal EC_{50} , gegn rannsóknastofustofnum af HIV-2 (LAV2 og EHO), var á bilinu 1,57 til 7,5 μM fyrir abacavír og 0,16 til 0,51 μM fyrir lamivúdín.

EC_{50} -gildi fyrir abacavír, gegn HIV-1-undirtegundum (A-G) í flokki M, voru á bilinu 0,002 til 1,179 μM , gegn flokki O frá 0,022 til 1,21 μM og gegn einangruðum HIV-2-stofnum frá 0,024 til 0,49 μM . EC_{50} -gildi fyrir lamivúdín, gegn HIV-1-undirtegundum (A-G), voru á bilinu 0,001 til 0,170 μM , gegn flokki O frá 0,030 til 0,160 μM og gegn einangruðum HIV-2 stofnum frá 0,002 til 0,120 μM í einkjarna frumum í útæðablóði.

Upphafleg HIV-1-sýni, frá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður og voru með engar amínósýrubreytingar tengdar ónæmi, hafa verið metin með annað hvort fjölhringja prófi Virco Antivirogram™ (n=92 frá COL40263) eða einhringja prófi Monogram Biosciences PhenoSense™ (n=138 frá ESS30009). Niðurstöðurnar gáfu miðgildi fyrir EC_{50} annars vegar 0,912 μM (á bilinu 0,493 til 5,017 μM) og hins vegar 1,26 μM (á bilinu 0,72 til 1,91 μM) fyrir abacavír og miðgildi fyrir EC_{50} annars vegar 0,429 μM (á bilinu 0,200 til 2,007 μM) og hins vegar 2,38 μM (á bilinu 1,37 til 3,68 μM) fyrir lamivúdín.

Greiningar í þremur rannsóknum, á næmi svipgerða klínískra einangraðra stofna frá sjúklingum, sem ekki höfðu fengið retróveirulyfjameðferð áður, með HIV-1-undirtegund af flokki M, aðrar en B, leiddu hver um sig í ljós að allar veirugerðirnar hefðu fullt næmi fyrir bæði abacavíri og lamivúdíni; ein rannsókn með 104 einangruðum stofnum, þ.m.t. undirtegundum A og A1 (n=26), C (n=1), D (n=66) og raðbrigðin í blóði (CRF, circulating recombinant forms) AD (n=9), CD (n=1) og flókið undirtegundaraðbrigði cpx (n=1), önnur rannsókn með 18 einangruðum stofnum, þ.m.t. undirtegund G (n=14) og CRF_AG (n=4) frá Nígeríu og þriðja rannsóknin með sex einangruðum stofnum (n=4 CRF_AG, n=1 A og n=1 ógreindur) frá Abidjan (Fílabeinsströndinni).

Einangraðir HIV-1-stofnar (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12; og undirtegund C eða CRF_AC, n=13) frá 37 sjúklingum í Afríku og Asíu sem ekki höfðu fengið meðferð og voru næmir fyrir abacavíri (margfeldi breytinga á $\text{IC}_{50} < 2,5$) og lamivúdíni (margfeldi breytinga á $\text{IC}_{50} < 3,0$), nema fyrir tvo einangraða CRF02_AG-stofna með margfeldi breytinga 2,9 og 3,4 fyrir abacavír. Einangraðir stofnar í flokki O, frá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð með veirusýkingalyfjum áður og prófaðir voru fyrir virkni lamivúdíns, reyndust mjög næmir.

Sýnt hefur verið fram á veiruhamlandi virkni samsetningar af abacavíri og lamivúdíni í frumurækt, gegn einangruðum stofnum sem ekki eru af undirflokki B og einangruðum HIV-2-stofnum, með jafnmikla veiruhamlandi virkni og fyrir einangraða stofna af undirflokki B.

Ónæmi

Ónæmi in vivo

HIV-1-stofnar sem eru ónæmir fyrir abacavíri, hafa verið einangraðir *in vitro* í villigerð HIV-1 (HXB2) og tengjast þeir tilteknum arfgerðarbreytingum á táknavæði gensins fyrir bakrita (RT) (táknar M184V, K65R, L74V og Y115). Fyrst var M184V-stökkbreytingin valin, sem leiddi til tvöföldunar á IC_{50} . Áframhaldandi færsla (passage) við vaxandi þéttni lyfsins olli vali á stofnum með tvöföldum bakritastökkbreytingum, 65R/184V og 74V/184V eða stofni með þrefaldri bakritastökkbreytingu, 74V/115Y/184V. Tvær stökkbreytingar ollu því að næmi fyrir abacavíri jókst 7- til 8-falt og þrjár stökkbreytingar saman þurfti til að valda meira en 8-faldri aukningu á næmi. Færsla með klínískum einangruðum RTMC-stofni, sem var ónæmur fyrir zídóvúdíni, olli einnig vali á 184V-stökkbreytingu.

HIV-1-ónæmi fyrir lamivúdíni tengist amínósýrubreytingu á M184I eða, eins og algengara er, M184V, nálægt virka setinu á bakrita veirunnar. Færsla á HIV-1 (HXB2) í návist hækkanði þéttni 3TC leiðir til hærri þéttni (> 100 til > 500-faldrar) á veirum sem eru ónæmar fyrir lamivúdíni og bakritastökkbreytingar M184I eða V veljast hratt. IC_{50} fyrir villigerð HXB2 er 0,24 til 0,6 μM , á meðan IC_{50} fyrir HXB2 með M184V er > 100 til 500 μM .

Veirulyfjameðferð miðað við arfgerðar-/svipgerðarónæmi

Ónæmi in vivo (sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður)

Afbrigðin M184V og M184I koma fram hjá HIV-1-smituðum sjúklingum sem fá retróveirulyfjameðferð sem inniheldur lamivúdín.

Í klínískum grunnrannsóknnum fundust, í einangruðum veirustofnum hjá flestum sjúklinganna þar sem meðferð með abacavíri brást, annað hvort engar breytingar tengdar nukleósíða-bakritahemlum miðað við upphafsgildi (45%) eða einungis M184V eða M184I (45%). Heildartíðni breytinga á M184V og M184I var há (54%) en sjaldgæfari voru breytingar á L74V (5%), K65R (1%) og Y115F (1%) (sjá töflu hér á eftir). Komið hefur í ljós að þegar zídóvúdín er bætt við meðferðina lækkar tíðni stökkbreytinga á L74V og K65R vegna abacavírs (með zídóvúdíni: 0/40, án zídóvúdíns 15/192, 8%)

Meðferð	Abacavír + Combivir ¹	Abacavír + lamivúdín + NNRTI	Abacavír + lamivúdín + PI (eða PI/rítónavír)	Alls
Fjöldi einstaklinga	282	1094	909	2285
Fjöldi tilvika þar sem meðferð brást	43	90	158	306
Fjöldi arfgerða í meðferð	40 (100%)	51 (100%) ²	141 (100%)	232 (100%)
K65R	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
L74V	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
Y115F	0	2 (4%)	0	2 (1%)
M184V/I	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
TAMs³	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir inniheldur staðlaða samsetningu af lamivúdíni og zídóvúdíni
2. Að meðtöldum þremur tilvikum þar sem meðferð var hætt af ýmsum orsökum (öðrum en veirufræðilegum) og fjórum tilvikum þar sem óstaðfest var að meðferð hefði brugðist.
3. Fjöldi einstaklinga með ≥ 1 stökkbreytingu tengda týmidínhliðstæðum (TAMs).

Stökkbreytingar tengdar týmidínhliðstæðum geta myndast þegar týmidínhliðstæður eru notaðar með abacavíri. Í heildargreiningu á 6 klínískum rannsóknnum komu stökkbreytingar tengdar týmidínhliðstæðum ekki fram þegar meðferð innihélt abacavír án zídóvúdíns (0/127) en komu hins vegar fram þegar meðferð innihélt abacavír og týmidínhliðstæðuna zídóvúdín (22/86, 26%).

Ónæmi in vivo (sjúklingar sem hafa fengið meðferð áður)

Afbrigðin M184V og M184I koma fram hjá HIV-1-smituðum sjúklingum sem fá retróveirulyfjameðferð sem inniheldur lamivúdín, en þau valda ónæmi á háu stigi fyrir lamivúdíni. Niðurstöður *in vitro* virðast benda til þess að áframhaldandi notkun lamivúdíns í retróveirulyfjameðferð, þrátt fyrir myndun M184V, geti veitt örlitla retróveiruverkun (líklega með því að skerða hæfni veirunnar). Klínísk þýðing þessa hefur ekki verið staðfest. Þær klínísku niðurstöður sem liggja fyrir eru vissulega mjög takmarkaðar og útiloka að hægt sé að draga áreiðanlegar ályktanir á þessu sviði. Að minnsta kosti ætti alltaf frekar að hefja meðferð með virkum nukleósíða-bakritahemli en að halda áfram meðferð með lamivúdíni. Áframhaldandi meðferð með lamivúdíni, þrátt fyrir myndun M184V-stökkbreytingar, ætti því einungis að koma til greina í tilvikum þar sem enginn annar virkur nukleósíða-bakritahemill er til staðar.

Klínískt marktæk minnkun á næmi fyrir abacavíri hefur komið fram hjá stofnum ræktuðum úr sjúklingum með hömlulausa veirufjölgun, sem áður hafa verið meðhöndlaðir með og eru ónæmir fyrir

öðrum nukleósíða-bakritahemlum (NRTI). Í heildargreiningu á fimm klínískum rannsóknum þar sem abacavíri var bætt við til þess að styrkja meðferð 166 sjúklinga, voru 123 (74%) með M184V/I, 50 (30%) voru með T215Y/F, 45 (27%) voru með M41L, 30 (18%) voru með K70R og 25 (15%) voru með D67N. K65R var ekki til staðar og L74V og Y115F voru sjaldgæf ($\leq 3\%$). Í aðhvarfsgreiningu á forspárgildi arfgerðar (leiðrétt fyrir grunnildi HIV-1-RNA [vRNA] í plasma, CD4+-frumufjölda, fjölda og tímalengd fyrri retróveirulyfjameðferða) kom fram að þegar til staðar eru 3 eða fleiri stökkbreytingar sem tengjast ónæmi fyrir nukleósíða-bakritahemlum, tengdist það minnkaðri svörun í 4. viku ($p=0,015$) eða 4 eða fleiri stökkbreytingum í 24. viku ($p\leq 0,012$). Að auki veldur innsetning í stöðu 69 eða Q151M-stökkbreytingin, sem yfirleitt finnst með A62V, V75I, F77L og F116Y, ónæmi á háu stigi fyrir abacavíri.

Bakritastökkbreytingar í upphafi	Vika 4 (n = 166)		
	n	Miðgildi – Breyting á vRNA (log ₁₀ eintök/ml)	Hundraðshlutfall með <400 eintök/ml vRNA
Engar	15	-0,96	40%
M184V eingöngu	75	-0,74	64%
Einhver ein NRTI-stökkbreyting	82	-0,72	65%
Einhverjar tvær NRTI-tengdar stökkbreytingar	22	-0,82	32%
Einhverjar þrjár NRTI-tengdar stökkbreytingar	19	-0,30	5%
Fjórar eða fleiri NRTI-tengdar stökkbreytingar	28	-0,07	11%

Arfgerðarónæmi og krossónæmi

Fyrir arfgerðarónæmi gegn abacavíri þarf M184V ásamt a.m.k. einni annarri stökkbreytingu tengdri abacavíri, eða M184V ásamt margföldum stökkbreytingum tengdum týmidínhliðstæðum. Arfgerðarkrossónæmi gegn öðrum nukleósíða-bakritahemlum, eingöngu með stökkbreytingu á M184V eða M184I, er takmarkað. Zídóvúdín, dídanósín, stavúdín og tenófóvír halda sinni retróveiruvirkni gegn slíkum HIV-1-afbrigðum. Hins vegar, þegar M184V er til staðar ásamt K65R, stuðlar það að krossónæmi á milli abacavírs, tenófóvírs, dídanósíns og lamivúdíns og M184V ásamt L74V stuðlar að krossónæmi á milli abacavírs, dídanósíns og lamivúdíns. Þegar M184V er til staðar ásamt Y115F stuðlar það að krossónæmi á milli abacavírs og lamivúdíns. Fyrirliggjandi algóritmar fyrir túlkun arfgerðarónæmis og fáanleg næmispróf hafa sýnt fram á klínísk mörk, tengd skertri virkni abacavírs og lamivúdíns sem aðskilinna lyfja, sem spá fyrir um næmi, hlutanæmi eða ónæmi samkvæmt annað hvort beinni mælingu á næmi eða með útreikningum á ónæmi HIV-1-svipgerðar miðað við arfgerð veirunnar. Hægt er að fá leiðbeiningar um viðeigandi notkun abacavírs og lamivúdíns með því að nota þessa algóritma fyrir myndun ónæmis sem í gildi eru.

Krossónæmi á milli abacavírs eða lamivúdíns og retróveirulyfja af öðrum flokkum, t.d. próteasahemla eða bakritahemla sem ekki eru nukleósíð, er ólíklegt.

Klínísk reynsla

Klínísk reynsla af notkun abacavírs og lamivúdíns saman, einu sinni á dag, byggir aðallega á fjórum rannsóknum hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður, CNA30021, EPZ104057 (HEAT-rannsókninni), ACTG5202 og CNA109586 (ASSERT-rannsókninni) og tveimur rannsóknum hjá sjúklingum sem fengið höfðu meðferð áður, CAL30001 og ESS30008.

Sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður

Samsett meðferð með abacavíri og lamivúdíni einu sinni á dag er byggð á 48 vikna, tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn (CNA30021) á 770 HIV-sýktum, fullorðnum einstaklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður. Þetta voru fyrst og fremst einkennalausir HIV-sýktir sjúklingar (CDC-stig A). Þeim var slembiraðað til að fá annað hvort abacavír (ABC) 600 mg einu sinni á dag eða 300 mg tvisvar á dag, ásamt lamivúdíni 300 mg á dag og efavírenzi 600 mg einu sinni á dag. Niðurstöðurnar eru teknar saman samkvæmt undirhópum í eftirfarandi töflu:

Verkunarniðurstöður í viku 48 í CNA30021 miðað við HIV-1-RNA og CD4-flokka í upphafi (meðferðarákvörðunargreiningarhópur (ITT_E), tími þar til meðferð brást hjá einstaklingum sem ekki höfðu fengið retróveirulyfjameðferð áður).

	ABC einu sinni á dag +3TC+EFV (n=384)	ABC tvisvar á dag +3TC+EFV (n=386)
ITT-E-hópur Tími þar til meðferð brást	Hlutfall með HIV-1-RNA <50 eintök/ml	
Allir þátttakendur	253/384 (66%)	261/386 (68%)
RNA-flokkur í upphafi <100.000 eintök/ml	141/217 (65%)	145/217 (67%)
RNA-flokkur í upphafi ≥100.000 eintök/ml	112/167 (67%)	116/169 (69%)
CD4-flokkur í upphafi <50	3/6 (50%)	4/6 (67%)
CD4-flokkur í upphafi 50-100	21/40 (53%)	23/37 (62%)
CD4-flokkur í upphafi 101-200	57/85 (67%)	43/67 (64%)
CD4-flokkur í upphafi 201-350	101/143 (71%)	114/170 (67%)
CD4-flokkur í upphafi >350	71/109 (65%)	76/105 (72%)
>1 log lækkun á HIV-RNA eða <50 eintök/ml Allir sjúklingar	372/384 (97%)	373/386 (97%)

Svipaður klínískur meðaltalsmunur á meðferðum: -1,7, 95% CI -8,4;4,9) kom fram af báðum meðferðunum. Út frá þessum niðurstöðum má álykta með 95% vissu að raunverulegur mismunur er ekki meiri en 8,4%, skömmtun tvisvar á dag í hag. Þessi mögulegi munur er nægjanlega lítill til þess að draga þá heildarályktun að abacavír gefið einu sinni á dag sé ekki lakara (non-inferior) en abacavír gefið tvisvar á dag.

Heildartíðni tilvika þar sem um veirufraðilega afturför var að ræða (veirumagn > 50 eintök/ml) var lág og svipuð bæði hjá meðferðarhópnum sem fékk lyfið einu sinni á dag og þeim sem fékk lyfið tvisvar á dag (10% og 8%, hvor um sig). Í því litla sýnishorni sem tekið var fyrir arfgerðargreiningu var tilhneiging til hærri tíðni stökkbreytinga tengdum núkleósíða-bakritahemlum hjá þeim sem fengu abacavír einu sinni á dag en hjá þeim sem fengu abacavír tvisvar á dag. Engar tryggar ályktanir var hægt að draga af þessu, þar sem niðurstöður rannsóknarinnar eru takmarkaðar.

Misvísandi upplýsingar koma fram í sumum samanburðarrannsóknum með Kivexa *p.e.* HEAT, ACTG5202 og ASSERT:

:

EPZ104057 (HEAT rannsóknin) var slembuð, tvíblind, þöruð með lyfleysu, 96 vikna, fjölsetra rannsókn með það aðalmarkmið að bera saman verkun abacavírs/lamivúdíns (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) og tenófóvírs/emtricitabíns (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), hvort um sig gefið einu sinni á dag ásamt lópínavíri/rítónavíri (LPV/r, 800 mg/200 mg) hjá HIV-sýktum fullorðnum sem ekki höfðu fengið meðferð áður. Aðalgreining á verkun var gerð í viku 48, en rannsóknin hélt áfram að viku 96 og sýndi fram á ekki síðri árangur. Niðurstöður eru teknar saman hér á eftir:

Veirusvörun byggð á HIV-1 í plasma RNA < 50 eintök/ml
Meðferðar-ákvörðunargreiningarhópur, karlar= konur, skipti meðtalin

Veirusvörun	ABC/3TC +LPV/r (N = 343)		TDF/FTC + LPV/r (N = 345)	
	Vika 48	Vika 96	Vika 48	Vika 96
Heildarsvörun (raðað eftir HIV-1 RNA í upphafi)	231/343 (68%)	205/343 (60%)	232/345 (67%)	200/345 (58%)
Svörun miðað við HIV-1 RNA <100.000 eintök/ml í upphafi	134/188 (71%)	118/188 (63%)	141/205 (69%)	119/205 (58%)
Svörun miðað við HIV-1 RNA ≥100.000 eintök/ml í upphafi	97/155 (63%)	87/155 (56%)	91/140 (65%)	81/140 (58%)

Svipuð veirusvörun kom fram með báðum meðferðaráætlunum (punktmat á meðferðarmun í viku 48: 0,39%, 95% CI: -6,63; 7,40).

ACTG 5202 rannsóknin var fjölsetra, slembuð samanburðarrannsókn, tvíblind gagnvart abacavíri/lamivúdíni eða emtricitabíni/tenófóvíri en opin gagnvart efavírenzi eða atazanavíri/rítónavíri sem notað var í samsetningu, við meðferð hjá HIV-1 sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður. Sjúklingum var skipt í hópa við skimun miðað við HIV-1 RNA gildi < 100.000 og ≥ 100.000 eintök/ml í plasma.

Milligreining úr ACTG 5202 sýndi að marktækt meiri hætta var á meðferðarbresti með abacavíri/lamivúdíni borið saman við emtricitabín/tenófóvír (skilgreint sem veirumagn > 1000/eintök/ml við eða eftir 16 vikur og fyrir 24 vikur eða HIV-RNA gildi > 200 eintök/ml við eða eftir 24 vikur) hjá einstaklingum með veirumagn ≥ 100.000 eintök/ml við skimun (áætlað áhættuhlutfall: 2,33, 95% CI: 1,46; 3,72, p=0,0003). Öryggiseftirlitsnefnd (Data Safety Monitoring Board) mælti með að íhugað væri að breyta meðferð allra einstaklinga í hópnum sem hafði mikla veiruþéttni vegna mismunar sem kom fram í verkun. Upplýsingum um einstaklingana með lágu veiruþéttina var áfram haldið lokuðum og rannsókn haldið áfram.

Greining á upplýsingunum frá einstaklingum í hópnum með lágu veiruþéttina sýndi ekki fram á neinn mun á milli núkleósíðuppistaðanna hjá þeim hluta sjúklinganna sem höfðu ekki orðið fyrir meðferðarbresti í viku 96. Niðurstöðurnar eru sýndar hér fyrir neðan:

- 88,3% með ABC/3TC samanborið við 90,3% með TDF/FTC við töku ásamt atazanavíri/rítónavíri sem þriðja lyfi, meðferðarmunur -2,0% (95% CI -7,5%; 3,4%),
- 87,4% með ABC/3TC samanborið við 89,2% með TDF/FTC, við töku ásamt efavírenzi sem þriðja lyfi, meðferðarmunur -1,8% (95% CI -7,5%; 3,9%).

CNA109586 (ASSERT rannsóknin), fjölsetra, opin, slembuð rannsókn á abacavíri/lamivúdíni (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) og tenófóvíri/emtricitabíni (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), hvert um sig gefið einu sinni á dag ásamt efavírenzi (EFV, 600 mg) hjá HIV-1 sýktum fullorðnum sem ekki hafa áður fengið meðferð með retróveirulyfjum og eru HLA-B*5701-neikvæðir. Veirusvörun er tekin saman í töflunni hér á eftir:

Veirusvörun í viku 48 Útsettur meðferðar-ákvörðunargreiningarhópur < 50 eintök/ml TLOVR

	ABC/3TC + EFV (N =192)	TDF/FTC + EFV (N =193)
Heildarsvörun	114/192 (59%)	137/193 (71%)
Svörun miðað við HIV-1 RNA <100.000 eintök/ml í upphafi	61/95 (64%)	62/83 (75%)
Svörun miðað við HIV-1 RNA ≥100.000 eintök/ml í upphafi	53/97 (55%)	75/110 (68%)

Lægri tíðni veirusvörunar kom fram í viku 48 fyrir ABC/3TC samanborið við TDF/FTC (punktmat á meðferðunum: 11,6%, 95% CI: 2,2; 21,1).

Sjúklingar sem hafa fengið meðferð áður

Upplýsingar úr tveimur rannsóknum, CAL30001 og ESS30008, sýndu að Kivexa einu sinni á dag hefur svipaða veirufræðilega verkun og abacavír 300 mg tvisvar á dag ásamt lamivúdíni 300 mg einu sinni á dag eða 150 mg tvisvar á dag, hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð áður.

Í CAL30001-rannsókninni var 182 sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður og hún brugðist, slembiraðað og fengu þeir meðferð annað hvort með Kivexa einu sinni á dag eða abacavíri 300 mg tvisvar á dag auk 300 mg af lamivúdíni einu sinni á dag, í báðum tilvikum ásamt tenófóvíri og próteasahemli, eða bakritahemil sem ekki er núkleósíð, í 48 vikur. Svipuð fækkun á HIV-1-RNA, mæld sem meðalgildi AUC mínus upphafsgildi, kom fram sem bendir til þess að hópurinn sem fékk Kivexa væri ekki síðri en hópurinn sem fékk abacavír tvisvar á dag ásamt lamivúdíni tvisvar á dag (AAUCMB, -1,65 log₁₀ eintök/ml á móti -1,83 log₁₀ eintök/ml, 95% CI -0,13;0,38). Hlutfall HIV-1-RNA < 50 eintök/ml (50% á móti 47%) og < 400 eintök/ml (54% á móti 57%) í viku 48 var einnig svipað í báðum hópnum (ITT-þýði). Hins vegar þarf að gæta varúðar við túlkun á þessum niðurstöðum þar sem einungis voru teknir í rannsóknina sjúklingar sem fengið höfðu miðlungi mikla meðferð áður, og ójafnvægis gætti milli meðferðarhópa, hvað varðar fjölda veira í byrjun.

Í ESS30008-rannsókninni var 260 sjúklingum sem höfðu náð veirubælingu í fyrstu meðferð með 300 mg af abacavíri ásamt 150 mg af lamivúdíni, sem bæði voru gefin tvisvar á dag ásamt próteasahemli eða bakritahemli sem ekki er núkleósíð, slembiraðað til þess að halda áfram þessari meðferð eða skipta yfir á Kivexa ásamt próteasahemli eða bakritahemli sem ekki er núkleósíð í 48 vikur. Niðurstöður í viku 48 bentu til að í Kivexa hópnum var veirufræðileg niðurstaða svipuð og hjá hópnum sem fékk abacavír ásamt lamivúdíni, en það er byggt á hlutfalli einstaklinga með HIV-1-RNA < 50 eintök/ml (90% og 85% í hvorum hópi fyrir sig, 95% CI -2,7; 13,5).

Markaðsleyfishafi hefur ekki sett fram arfgerðarnæmisstig fyrir samsetningu abacavírs/lamivúdíns. Hlutfall sjúklinga í CAL 30001-rannsókninni, sem hafði fengið meðferð áður og var með HIV-RNA < 50 eintök/ml í viku 48, samkvæmt arfgerðarnæmisstigi í kjörmeðferð, er sýnt í töflu. Áhrif helstu stökkbreytinga, sem skilgreindar hafa verið af Alþjóðaalsnæmissamtökunum í Bandaríkjunum, gegn abacavíri eða lamivúdíni og fjölda stökkbreytinga sem tengjast fjölnæmi gegn núkleósíðabakritahemlum í upphafi, á svörun voru einnig metin. Arfgerðarnæmisstig voru fengin úr Monogram-skýrslunum þar sem næm veira var skilgreind með gildunum '1-4' miðað við fjölda lyfja í meðferðaráætluninni og veira með skert næmi skilgreind með gildinu '0'. Arfgerðarnæmisstig fengust ekki fyrir alla sjúklinga í upphafi. Svipað hlutfall sjúklinga í abacavírhópum CAL30001 sem fengu meðferð einu sinni á dag og tvisvar á dag var með arfgerðarnæmisstig < 2 eða ≥ 2 og náðu árangri í fækkun niður í < 50 eintök/ml í viku 48.

Hlutfall sjúklinga í CAL30001 með <50 eintök/ml í viku 48 samkvæmt arfgerðarnæmisstigi fyrir kjörmeðferð og fjölda stökkbreytinga í upphafi

	ABC/3TC samsett tafla einu sinni á dag (n=94)				ABC tvisvar á dag +3TC einu sinni á dag (n=88)
	Fjöldi stökkbreytinga í upphafi ¹				
Arfgerðarnæmisstig í kjörmeðferð	Allir	0-1	2-5	6+	Allir
≤2	10/24 (42%)	3/24 (13%)	7/24 (29%)	0	12/26 (46%)
>2	29/56 (52%)	21/56 (38%)	8/56 (14%)	0	27/56 (48%)
Ekki þekkt	8/14 (57%)	6/14 (43%)	2/14 (14%)	0	2/6 (33%)
Allir	47/94 (50%)	30/94 (32%)	17/94 (18%)	0	41/88 (47%)

¹ Helstu stökkbreytingar gegn abacavíri eða lamivúdíni og stökkbreytingar tengdar fjölonæmi gegn núkleósíðabakritahemlum, sem skilgreindar hafa verið af Alþjóðaálæmissamtökunum í Bandaríkjunum (IAS-USA)

Í rannsóknunum CNA109586 (ASSERT) og CNA30021, hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður, fengust upplýsingar um arfgerðir aðeins hjá undirhópi sjúklinga við skimun eða í upphafi og hjá sjúklingum sem uppfylltu skilyrði um veirufraðilega afturför. Upplýsingar um undirhóp hluta sjúklinganna, sem liggja fyrir vegna CNA30021, eru í töflu hér fyrir neðan en gæta verður varúðar við túlkun þeirra. Lyfjanæmisstig voru skilgreind fyrir veirufraðilega arfgerð hvers sjúklings með notkun ANRS 2009 HIV-1-algoritma fyrir túlkun ónæmis af völdum arfgerðartegundar. Hvert næmt lyf í meðferðaráætluninni fékk 1 stig og lyf sem ANRS-algoritminn spáði fyrir um ónæmi gegn fengu gildið '0'.

Hlutfall sjúklinga í CNA30021 með <50 eintök/ml í viku 48 samkvæmt arfgerðarnæmisstigi í kjörmeðferð og fjölda stökkbreytinga í upphafi

	ABC einu sinni á dag + 3TC einu sinni á dag + EFV einu sinni á dag (N=384)				ABC tvisvar á dag + 3TC einu sinni á dag + EFV einu sinni á dag (N=386)
	Fjöldi stökkbreytinga í upphafi ¹				
Arfgerðarnæmisstig í kjörmeðferð	Allir	0-1	2-5	6+	Allir
≤2	2/6 (33%)	2/6 (33%)	0	0	3/6 (50%)
>2	58/119 (49%)	57/119 (48%)	1/119 (<1%)	0	57/114 (50%)
Allir	60/125 (48%)	59/125 (47%)	1/125 (<1%)	0	60/120 (50%)

¹ Helstu stökkbreytingar gegn abacavíri eða lamivúdíni, sem skilgreindar hafa verið af Alþjóðaálæmissamtökunum í Bandaríkjunum (des. 2009)

Börn

Samanburður á meðferðaráætlunum með skömmtun abacavírs og lamivúdíns einu sinni á dag miðað við tvisvar á dag var gerður í slembaðri, fjölsetra samanburðarrannsókn hjá HIV-smituðum börnum. 1.206 börn á aldrinum 3 mánaða til 17 ára voru skráð til þátttöku í ARROW rannsókninni (COL105677) og fengu skammta miðað við þyngd samkvæmt ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children*, 2006). Eftir meðferð í 36 vikur með abacavíri og lamivúdíni tvisvar á dag, var 669 börnum sem komu til greina slembiraðað annaðhvort til að halda áfram með skömmtun tvisvar á dag eða að skipta yfir í abacavír og lamivúdín einu sinni á dag í a.m.k. 96 vikur til viðbótar. Innan þessa þýðis fengu 104 börn, sem vógu a.m.k. 25 kg, 600 mg af abacavíri og 300 mg af lamivúdíni sem Kivexa einu sinni á dag, en tímalengd útsetningar var að miðgildi 596 dagar.

Hjá þeim 669 einstaklingum sem var slembiraðað í þessari rannsókn (frá 12 mánaða til ≤17 ára), var sýnt fram á ekki síðri verkun í hópnum sem fékk abacavír/lamivúdín einu sinni á dag miðað við

hópin sem fékk lyfin tvisvar á dag, samkvæmt fyrirfram skilgreindum viðmiðunarmörkum fyrir ekki síðri verkun, -12%, í aðalendapunktinum <80 eintök/ml í viku 48 sem og í viku 96 (aukaendapunkti) og öllum öðrum greinimörkum sem mæld voru (<200 eintök/ml, <400 eintök/ml, <1.000 eintök/ml) sem öll reyndust vel innan við þessi mörk skilgreind fyrir ekki síðri verkun. Greiningar í undirhópum varðandi misleitni við gjöf einu sinni samanborið við tvisvar á dag sýndu engin marktæk áhrif tengd kyni, aldri eða veirumagni við slembiröðun. Ályktanir studdu ekki síðri verkun, án tillits til greiningaraðferðar.

Hjá þeim 104 börnum sem fengu Kivexa, þ.m.t. þeim sem voru á milli 40 og 25 kg, var veirubæling svipuð.

5.2 Lyfjahvörf

Sýnt hefur verið fram á að abacavír og lamivúdín í sömu töflunni (samsett tafla með stöðluðum skömmtum) eru jafngild abacavíri og lamivúdíni gefnum sitt í hvoru lagi, hvað varðar aðgengi. Sýnt var fram á þetta í rannsókn á aðgengi, með þrefaldri víxlun (crossover). Samsett tafla var gefin heilbrigðum sjálfboðaliðum (fjöldi=30)(fastandi) á móti 2 x 300 mg abacavírtöflum ásamt 2 x 150 mg lamivúdíntöflum (fastandi) á móti samsettri töflu með fituríkri máltíð. Enginn marktækur munur var á frásogi hjá þeim sem voru fastandi, mældu með flatarmáli undir blóðþéttiferli (AUC) og hámarksblóðþéttni (C_{max}), fyrir hvern þátt fyrir sig. Engin marktæk klínísk áhrif af fæðu komu fram við samanburð á inntöku samsettrar töflu við fastandi ástand eða með máltíð. Niðurstöðurnar sýna að taka má samsetta töflu með eða án matar. Greint er frá lyfjahvörfum lamivúdíns og abacavírs hér á eftir.

Frásog

Abacavír og lamivúdín frásogast hratt og vel frá meltingarvegi eftir inntöku. Raunaðgengi abacavírs og lamivúdíns til inntöku hjá fullorðnum er u.þ.b. 83% og 80-85%. Meðaltímalengd að hámarksblóðþéttni (t_{max}) er u.þ.b. 1,5 klst. fyrir abacavír og 1,0 klst. fyrir lamivúdín. Eftir einn 600 mg skammt af abacavíri er meðalgildi (CV) C_{max} 4,26 µg/ml (28%) og meðalgildi (CV) AUC_{∞} er 11,95 µg.klst./ml (21%). Eftir endurtekna skammta til inntöku af 300 mg af lamivúdíni einu sinni á dag í sjö daga er meðalgildi (CV) C_{max} við jafnvægi 2,04 µg/ml (26%) og meðalgildi (CV) AUC_{24} 8,87 µg/ml (21%).

Dreifing

Rannsóknir á abacavíri og lamivúdíni gefnum í æð sýndu að reiknuð dreifingarrúmál eru að meðaltali 0,8 og 1,3 l/kg. Rannsóknir á próteinbindingu í blóði *in vitro* sýna að abacavír binst aðeins lítillega eða miðlungsmikið (~49%) við plasmaprótein hjá mönnum við ráðlagða skammta. Lyfjahvörf lamivúdíns eru línuleg á ráðlögðu skammtabili og próteinbinding *in vitro* er takmörkuð (< 36%). Þetta sýnir að líkur á milliverkunum við önnur lyf vegna samkeppni um plasmapróteinbindingu eru litlar.

Niðurstöður rannsókna sýna að abacavír og lamivúdín fara inn í miðtaugakerfið og yfir í heila- og mænuvökvann (CSF). Rannsóknir á abacavíri sýna að AUC-hlutfall CSF/plasma er á bilinu 30 til 44%. Mæld gildi fyrir hámarksþéttni voru 9 sinnum hærrí en IC_{50} fyrir abacavír, sem var 0,08 µg/ml eða 0,26 µM þegar abacavír var gefið í 600 mg skömmtum tvisvar á dag. Meðalhlutfall fyrir þéttni lamivúdíns í heila- og mænuvökva og sermi (CSF/sermi), 2-4 klst. eftir inntöku voru u.þ.b. 12%. Í hve miklum mæli lamivúdín kemst raunverulega inn í miðtaugakerfið og samband þessa við klíníska virkni er ekki þekkt.

Umbrot

Abacavír umbrotnar aðallega í lifur. Um það bil 2% af gefnum skammti eru skilin út um nýru sem óbreytt lyf. Helstu efnaferli umbrota hjá mönnum eiga sér stað fyrir tilstilli alkóhóldehýdrógenasa og með glúkúróníðtengingu sem myndar 5'-karboxýlsýru og 5'-glúkúróníð sem svara til u.þ.b. 66% af gefnum skammti. Þessi umbrotsefni eru skilin út í þvagi.

Umbrot taka ekki stóran þátt í brotthvarfi lamivúdíns. Úthreinsun fer aðallega fram við útskilnað óbreytt lamivúdín í þvagi. Litlar líkur eru á milliverkunum við lamivúdín í tengslum við umbrot vegna lítils umfangs umbrota í lifur (5-10%).

Brotthvarf

Meðalhelmingunartími abacavírs er u.þ.b. 1,5 klst. Eftir endurtekna abacavírskammta til inntöku, 300 mg tvisvar á dag, reyndist engin marktæk uppsöfnun á abacavíri. Brotthvarf abacavírs er með umbrotum í lifur og útskilnaði umbrotsefna, aðallega í þvagi. Umbrotsefnin og óbreytt abacavír í þvagi svara til u.þ.b. 83% af gefnum skammti abacavírs. Afgangurinn skilst út með hægðum.

Mældur helmingunartími brotthvarfs fyrir lamivúdín er 5 til 7 klukkustundir. Meðalúthreinsun lamivúdíns úr blóði er u.þ.b. 0,32 l/klst./kg. Aðallega er um nýrnaúthreinsun að ræða (> 70%) eftir lífræna katjónaflutningskerfinu. Rannsóknir á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sýna að skert nýrnastarfsemi hefur áhrif á brotthvarf lamivúdíns. Notkun Kivexa er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín þar sem nauðsynleg skammtaaðlögun er ekki möguleg (sjá kafla 4.2).

Lyfjahlvörf í frumum

Í rannsókn á 20 HIV-smituðum sjúklingum sem fengu 300 mg af abacavíri tvisvar á dag, en aðeins einn 300 mg skammt fyrir 24 klukkustunda söfnunartímabilið, var margfeldismeðaltal (geometric mean) endanlegs helmingunartíma carbóvír-TP, við jafnvægi innan frumna, 20,6 klukkustundir. Til samanburðar var margfeldismeðaltal helmingunartíma abacavírs í plasma í þessari rannsókn 2,6 klukkustundir. Í víxlrannsókn á meðal 27 HIV-smitaðra sjúklinga var útsetning fyrir carbóvír-TP í frumum hærrí þegar 600 mg af abacavíri voru gefin einu sinni á dag ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max24,ss} + 99\%$ og $C_{trough} + 18\%$) en þegar 300 mg voru gefin tvisvar á dag. Hjá sjúklingum sem fá 300 mg af lamivúdíni einu sinni á dag er endanlegur helmingunartími lamivúdín-TP innan frumna lengdur í 16-19 klukkustundir í samanburði við helmingunartíma lamivúdíns í plasma sem er 5-7 klukkustundir. Í víxlrannsókn á meðal 60 heilbrigðra sjálfboðaliða voru lyfjahlvorfafraðileg gildi fyrir lamivúdín-TP innan frumna sambærileg ($AUC_{24,ss}$ og $C_{max24,ss}$) eða lægri ($C_{trough} - 24\%$) við gjöf 300 mg af lamivúdíni, einu sinni á dag, í samanburði við gjöf 150 mg af lamivúdíni tvisvar á dag. Í heildina styðja þessar niðurstöður notkun 300 mg af lamivúdíni og 600 mg af abacavíri, einu sinni á dag, við meðferð HIV-smitaðra sjúklinga. Auk þess hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi þessarar samsetningar, við gjöf einu sinni á dag, í klínískri grundvallarrannsókn (CNA30021- Sjá Klínísk reynsla).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Upplýsingar um lyfjahlvörf eru fengnar fyrir abacavír og lamivúdín hvort í sínu lagi.

Abacavír umbrotnar fyrst og fremst í lifur. Lyfjahlvörf abacavírs hafa verið rannsökuð hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-stig 5-6) eftir að hafa fengið 600 mg í einum skammti; miðgildi (bil) AUC-gildis var 24,1 (10,4 til 54,8) míkrog.klst./ml. Niðurstöður sýndu að meðaltali (90% CI) 1,89-falda [1,32;2,70] aukningu á AUC fyrir abacavír og 1,58-falda [1,22;2,04] lengingu á helmingunartíma abacavírs. Ekki er hægt að ráðleggja ákveðna lækun skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi vegna verulegs breytileika í heildarþéttni abacavírs hjá þessum sjúklingum.

Rannsóknir hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerta lifrarstarfsemi sýna að lyfjahlvörf lamivúdíns verða ekki fyrir marktækum áhrifum af skerðingu á lifrarstarfsemi.

Byggt á upplýsingum um abacavír er notkun Kivexa ekki ráðlögð hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Upplýsingar um lyfjahvörf eru fengnar fyrir abacavír og lamivúdín hvort í sínu lagi. Abacavír umbrotnar aðallega í lifur, en u.þ.b. 2% af abacavíri útskiljast óbreytt í þvagi. Lyfjahvörf abacavírs hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi eru svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Rannsóknir á lamivúdíni sýna að blóðþéttni (AUC) er aukin hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi vegna minnkaðrar úthreinsunar. Notkun Kivexa er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín þar sem nauðsynleg skammtaaðlögun er ekki möguleg.

Aldraðir

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

Börn

Abacavír frásogast hratt og vel frá lyfjaformum til inntöku þegar þau eru gefin börnum. Rannsóknir á lyfjahvörfum hjá börnum hafa sýnt að með skömmtun einu sinni á dag fæst AUC₂₄ sem er jafngilt og við skömmtun tvisvar á dag, með sama heildarskammti, bæði við notkun mixtúru og taflna.

Heildaraðgengi lamivúdíns (u.þ.b. 58 til 66%) var minna og breytilegra hjá börnum yngri en 12 ára. Rannsóknir á lyfjahvörfum hjá börnum með lyfinu í töfluformi hafa hins vegar sýnt að með skömmtun einu sinni á dag fæst AUC₂₄ sem er jafngilt og við skömmtun tvisvar á dag, með sama heildarskammti.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Að undanskildu neikvæðu smákjarnaprófi *in vivo* í rottum liggja engar upplýsingar fyrir um samsetta meðferð með abacavíri og lamivúdíni hjá dýrum.

Stökkbreytandi áhrif og krabbameinsvaldandi áhrif

Hvorki abacavír né lamivúdín valda stökkbreytingum í bakteríuprófum en eins og aðrar núkleósíðahliðstæður hindra þau eftirmyndun DNA í spendýraprófum *in vitro*, svo sem í eitlaæxlaprófi á músum. Þetta er í samræmi við þekkta virkni annarra núkleósíðahliðstæðna. Niðurstöður smákjarnaprófs *in vivo* í rottum sem fengu abacavír og lamivúdín samhliða voru neikvæðar.

Lamivúdín hefur ekki sýnt nein skaðleg erfðafræðileg áhrif í rannsóknum *in vivo* við skammta sem gáfu allt að 40-50 sinnum hærri plasmáþéttni en fæst við ráðlagða skammta. Abacavír hefur væga tilhneigingu til að valda litningaskemmdum bæði *in vitro* og *in vivo* þegar það er prófað við háa þéttni.

Tilhneiging samsettrar meðferðar með abacavíri og lamivúdíni til krabbameinsvaldandi áhrifa hefur ekki verið prófuð. Í langtímarannsóknum á músum og rottum sýndi lamivúdín engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif. Í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum abacavírs til inntöku hjá músum og rottum, var tíðni illkynja og góðkynja æxla aukin. Illkynja æxli fundust í forhúðarkirtlinum hjá karldýrum og snípskirtlinum hjá kvendýrum beggja tegunda, og í skjaldkirtli karlrotta og í lifur, þvagblöðru, eitlum og undirhúð hjá kvenrottum.

Meirihluti þessara æxla kom fram við hæstu abacavírskammtana, 330 mg/kg/dag hjá músum og 600 mg/kg/dag hjá rottum. Æxlin í forhúðarkirtlinum voru undantekning. Þau komu fram við 110 mg/kg hjá músum. Heildarþéttni sem hafði engin áhrif á mýs samsvaraði 3faldri og 7faldri heildarþéttni sem fæst við meðferð hjá mönnum. Á meðan klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt benda þessar upplýsingar til þess að hætta á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá mönnum vegi minna en mögulegur klínískur ávinningur.

Eiturhrif endurtekinna skammta

Abacavír reyndist auka lifrarþyngd hjá rottum og öpum í eiturefnafræðilegum rannsóknum. Ekki er vitað hvaða klíníska þýðingu þetta hefur. Það hefur ekkert komið í ljós í klínískum rannsóknum sem

bendir til að abacavír hafi eiturrhif á lifur. Þess utan hefur örvun abacavírs á eigið umbrot eða annarra lyfja sem umbrotna í lifur ekki greinst hjá mönnum.

Væg hrörmun í hjartavöðva greindist hjá músum og rottum sem fengið höfðu abacavír í tvö ár. Heildarþéttinn samsvaraði 7- til 24-faldri áætlaðri heildarþéttni hjá mönnum. Klínísk þýðing þessara niðurstaðna hefur ekki verið metin.

Eiturefnafræði og æxlun

Í rannsóknum á eiturveikunum á æxlun kom fram að lamivúdín fer yfir fylgju.

Lamivúdín olli ekki vansköpunum í dýratilraunum en merki eru um að það valdi auknum dauðsföllum fósturvísa snemma á meðgöngu hjá kaninum við tiltölulega lága þéttni í samanburði við þá sem næst hjá mönnum. Svipuð áhrif fundust ekki hjá rottum, jafnvel við mjög háa þéttni.

Abacavír hafði eiturrhif á fósturvísi og fóstur hjá rottum, en ekki kaninum. Niðurstöðurnar sýndu m.a. minnkaða fósturþyngd, fósturbjúg og aukinn breytileika í beinabyggingu/vansköpun, fósturdauða snemma á meðgöngu og andvana fæðingar. Ekki er hægt að draga neinar ályktanir varðandi hugsanlegan fósturskaða af völdum abacavírs vegna þessara eiturrhifa á fósturvísi eða fóstur.

Rannsókn á frjósemi hjá rottum leiddi í ljós að abacavír hafði engin áhrif á frjósemi karl- eða kvendýra.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Magnesíum sterat

Örkristallaður sellulósi

Natríumsterkju glýkólat

Töfluhúð

Opadry Orange YS-1-13065-A sem inniheldur:

Hýprómellósi

Títantvíoxíð

Makrógól 400

Pólýsorbit 80

Sunset yellow FCF (E110)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

30 töflur í ógegnisæjum hvítum (PVC/PVDC-ál/pappír) þynnupakkningum með barnaöryggi. Fjölpakkningar sem innhalda 90 (3 pakkningar með 30) töflur í ógegnisæjum hvítum (PVC/PVDC-ál/pappír) þynnupakkningum með barnaöryggi.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. desember 2004
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. nóvember 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Að auki skal leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Í áætlun Evrópusambandsins um áhættustjórnun fyrir lyfin sem innihalda abacavír (Ziagen, Kivexa og Trizivir) er m.a. eftirtalin áætlun til að lágmarka áhættu er tengist ofnæmisviðbrögðum vegna abacavírs, sem er mikilvæg þekkt áhætta:

Öryggisatriði	Ofnæmi fyrir abacavíri (m.a. hætta á skertri klínískri árvekni fyrir ofnæmisviðbrögðum vegna abacavírs í kjölfar HLA-B*5701 skimunar).
Venjubundnar aðgerðir til að lágmarka áhættu	Í evrópsku samantektinni á eiginleikum lyfsins eru nákvæmar upplýsingar og ráðgjöf í tengslum við ofnæmisviðbrögð vegna

Öryggisatriði	Ofnæmi fyrir abacavíri (m.a. hætta á skertri klínískri árvekni fyrir ofnæmisviðbrögðum vegna abacavírs í kjölfar HLA-B*5701 skimunar).
	abacavírs.
Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu	Markmið og forsendur: Aukinn skilningur og þekking á ofnæmisviðbrögðum tengdum abacavíri.
	Aðgerðir sem lagðar eru til: Að útvega heilbrigðisstarfsfólki uppfært fræðsluefni um ofnæmisviðbrögð tengd abacavíri í löndum þar sem markaðsleyfishafi hefur markaðsleyfi fyrir abacavíri.
	Viðmið sem nota skal til að staðfesta árangur af aðgerðum til að lágmarka áhættu sem lagðar eru til: Markaðsleyfishafi mun gera úttekt á útfærslu áætlunarinnar um fræðsluefni.
	Tillaga um endurskoðunartímabil: Efni verður endurskoðað árlega.

Fræðsluáætlun vegna ofnæmisviðbragða fyrir abacavíri hefur verið í gangi síðan abacavír var fyrst samþykkt sem lyf með einu virku efni, ZIAGEN (í desember 1998 í Bandaríkjunum og í júlí 1999 í Evrópu).

Aðalatriði í fræðsluefninu til að auka skilning og þekkingu á ofnæmisviðbrögðum tengdum abacavíri og til að bæta við upplýsingar sem þegar eru í samantekt á eiginleikum lyfsins sem nú er samþykkt í Evrópu.

1. Greining ofnæmisviðbragða vegna abacavírs

Aðaleinkenni tengd ofnæmisviðbrögðum vegna abacavírs eru hiti (~80%), útbrot (~70%), einkenni frá meltingarvegi (>50%) svo sem ógleði, kviðverkur, uppköst og niðurgangur, almennur lasleiki, þreyta og höfuðverkur (~50%) og önnur einkenni (~30%) svo sem frá öndunarfærum, slímhúð og stoðkerfi.

Samkvæmt ofangreindu er sjúklingum ráðlagt að hafa strax samband við lækinn til að meta hvort þeir eigi að hætta að taka abacavír ef:

- húðútbrot eru til staðar; EÐA
- ef fram koma 1 eða fleiri einkenni sem eiga við a.m.k. 2 liði hér á eftir:
 - Hiti
 - Mæði, særindi í hálsi eða hósti
 - Ógleði eða uppköst eða niðurgangur eða kviðverkur
 - Veruleg þreyta eða verkir eða almenn vanlíðan

2. Lyfjaerfðafræðileg próf

HLA-B*5701 er eina þekkt lyfjaerfðafræðilega merkið sem ávallt tengist klínískri greiningu ofnæmisviðbragða vegna abacavírs. Sumir sjúklingar með ofnæmisviðbrögð sem grunur leikur á að séu fyrir abacavíri hafa hins vegar hugsanlega ekki HLA-B*5701 samsætuna.

Áður en meðferð með abacavíri er hafin skulu læknar skima fyrir HLA-B*5701. HLA-B*5701 staða verður alltaf að vera skráð og útskýra skal hana fyrir sjúklingnum áður en meðferð er hafin. Klínísk greining hugsanlegra ofnæmisviðbragða vegna abacavírs heldur áfram að vera grunnur að klínískri ákvarðanatöku. HLA-B*5701 skimun á hættu er tengist ofnæmisviðbrögðum fyrir abacavíri skal aldrei koma í stað viðeigandi klínískrar árvekni og umönnunnar sjúklings hjá einstaklingum sem fá abacavír.

Ef ekki er hægt að útiloka ofnæmisviðbrögð vegna abacavírs á klínískum forsendum skal hætta notkun abacavírs fyrir fullt og allt og ekki hefja hana að nýju, óháð niðurstöðu HLA-B*5701 skimunar. Einnig er mælt með skimun áður en meðferð með abacavíri er hafin að nýju hjá sjúklingum með óþekkta HLA-B*5701 stöðu sem hafa áður þolað abacavír.

3. Meðferð ofnæmisviðbragða vegna abacavírs

Sjúklingar sem greindir eru með ofnæmisviðbrögð, óháð HLA-B*5701 stöðu, verða tafarlaust að hætta á meðferð með abacavíri. Einkenni geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð með abacavíri stendur, en koma oftast fram á fyrstu 6 vikum meðferðar. Seinkun við að stöðva meðferð með abacavíri eftir að ofnæmi hefur komið fram getur leitt til tafarlausra og lífshættulegra viðbragða. Eftir að meðferð með abacavíri er hætt skal meðhöndla einkenni viðbragðanna í samræmi við umönnunarstaðla á hverjum stað. Ef notkun lyfsins er hafin aftur getur það valdið skyndilegri og alvarlegri viðbrögðum, sem geta verið lífshættuleg. Því má ekki hefja notkun lyfsins aftur.

4. Rannsóknir á tilfellum ofnæmisviðbragða

Í fræðsluefninu eru 3 tilviksrannsóknarlíkön til að sýna mismunandi klínískar aðstæður og meðferð þeirra.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR ÞYNNUPAKKNINGA

1. HEITI LYFS

Kivexa 600 mg/300 mg filmhúðaðar töflur
abacavír/lamivúdín

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 600 mg af abacavíri (sem súlfat) og 300 mg af lamivúdíni

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur sunset yellow (E110), sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Losið meðfylgjandi aðvörunarkort, á því eru upplýsingar um áriðandi öryggisatriði

AÐVÖRUN! Hafðu STRAX samband við lækinn ef einkenni sem benda til ofnæmisviðbragða koma fram.

„Rífið hér“

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/298/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

kivexa

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Miði á ytri umbúðir fyrir 90 (3 pakkningar með 30 filmuhúðuðum töflum) (með Blue Box),
pakkað í glært plast

1. HEITI LYFS

Kivexa 600 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur
abacavír/lamivúdín

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 600 mg af abacavíri (sem súlfat) og 300 mg af lamivúdín

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur sunset yellow (E110), sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölpakkning sem inniheldur 90 (3 pakkningar með 30) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

AÐVÖRUN! Hafðu STRAX samband við lækinn ef einkenni sem benda til ofnæmisviðbragða koma fram.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/298/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**Fjölþakkingar með 90 (3 þakkingar með 30 filmuhúðuðum töflum) - ekki með Blue Box -
YTRI UMBÚÐIR ÞYNNUPAKKNINGA
30 TÖFLUR**

1. HEITI LYFS

Kivexa 600 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur
abacavír/lamivúdín

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 600 mg af abacavíri (sem súlfat) og 300 mg af lamivúdíni

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur sunset yellow (E110), sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur
Hluti af fjölþakkingu, þakkinguna skal ekki selja staka.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Losið meðfylgjandi aðvörunarkort, á því eru upplýsingar um áriðandi öryggisatriði

AÐVÖRUN! Hafðu STRAX samband við lækinn ef einkenni sem benda til ofnæmisviðbragða koma fram.

„Rífið hér“

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/298/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

kivexa

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

1. HEITI LYFS

Kivexa 600 mg/300 mg töflur
abacavír/lamivúdín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

KIVEXA TÖFLUR AÐVÖRUNARKORT

FRAMHLIÐ

MIKILVÆGT – AÐVÖRUNARKORT
Kivexa (abacavír/lamivúdín) töflur
Hafðu þetta kort ávallt meðferðis

Þar sem Kivexa inniheldur abacavír geta sumir sjúklingar sem taka Kivexa fengið ofnæmisviðbrögð (alvarlegt ofnæmi) sem **geta reynst lífshættuleg** ef meðferð með Kivexa er haldið áfram. **HAFÐU SAMSTUNDIS SAMBAND VIÐ LÆKNINN** og fáðu ráðleggingar um hvort þú eigir að hætta að taka Kivexa ef :

- 1) þú færð útbrot EÐA
- 2) fram koma eitt eða fleiri einkenni sem eiga við a.m.k. TVÖ liði hér á eftir:
 - hiti
 - mæði, særindi í hálsi eða hósti
 - ógleði eða uppköst eða niðurgangur eða kviðverkir
 - mikil þreyta eða verkir eða almenn vanlíðan

Ef þú hefur hætt að taka Kivexa vegna þessara viðbragða **MÁTTU ALDREI TAKA** Kivexa eða önnur lyf sem innihalda abacavír (t.d. Ziagen, Triumeq eða Trizivir) aftur, þar sem það gæti valdið lífshættulegu blóðþrýstingsfalli og dauða **innan fárra klukkustunda**.

(sjá bakhlið kortsins)

BAKHLIÐ

Hafðu strax samband við lækinn ef þú telur að þú sért að fá ofnæmi fyrir Kivexa. Skrifðu upplýsingar um lækinn hér fyrir neðan:

Læknir: Símanúmer:.....

Ef ekki næst í lækinn þinn verður þú tafarlaust að leita annarrar læknishjálpar (t.d. á neyðarmóttöku á næsta sjúkrahúsi).

Varðandi almennar upplýsingar um Kivexa, hafðu samband við (nafn og símanúmer fyrirtækis á hverjum stað verða sett hér inn).

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Kivexa 600 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur abacavír/lamivúdín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

ÁRÍÐANDI — Ofnæmisviðbrögð

Kivexa inniheldur abacavír (sem er einnig virka efnið í lyfjum eins og **Trizivir, Triumeq og Ziagen**). Sumir einstaklingar sem taka abacavír geta fengið **ofnæmi** (alvarleg ofnæmisviðbrögð), sem getur verið lífshættulegt ef haldið er áfram að taka lyf sem innihalda abacavír.

Lestu vandlega allar upplýsingar undir „Ofnæmisviðbrögð“ í rammanum í kafla 4.

Pakkningin fyrir Kivexa inniheldur **aðvörunarkort**, til að minna þig og heilbrigðisstarfsfólk á abacavírofnæmi. **Taktu þetta kort og berðu á þér öllum stundum.**

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Kivexa og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Kivexa
3. Hvernig nota á Kivexa
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Kivexa
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Kivexa og við hverju það er notað

Kivexa er notað til meðferðar við sýkingum af völdum HIV (human immunodeficiency virus) hjá fullorðnum, unglingum og börnum sem vega a.m.k. 25 kg.

Kivexa inniheldur tvö virk efni sem notuð eru til meðferðar við HIV-sýkingu: abacavír og lamivúdín. Þessi lyf tilheyra flokki retróveirulyfja sem kallast *núkleósíðabakritahemlar (NRTIs)*.

Kivexa læknar ekki fullkomlega HIV-sýkingu; það fækkar veirum í líkamanum og heldur fjölda þeirra niðri. Það fjölgar einnig CD4-frumum í blóðinu. CD4-frumur eru tegund hvítra blóðkorna sem er mikilvæg til að aðstoða líkamann við að verjast sýkingum.

Það svara ekki allir meðferð með Kivexa á sama hátt. Læknirinn mun fylgjast með því hversu áhrifarík meðferðin er hjá þér.

2. Áður en byrjað er að nota Kivexa

Ekki má nota Kivexa:

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir abacavíri (eða öðrum lyfjum sem innihalda abacavír— (t.d. **Trizivir, Triumeq** eða **Ziagen**)), lamivúdíni eða einhverjum öðrum innihaldsefnum lyfsins (*talin upp í kafla 6*)

Lesið vandlega allar upplýsingarnar um ofnæmi í kafla 4.

Ráðfærðu þig við lækinn ef þú heldur að þetta eigi við um þig. **Ekki taka Kivexa.**

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Kivexa

Sumir sem taka Kivexa eða fá aðra samsetta meðferð við HIV eiga alvarlegar aukaverkanir frekar á hættu. Þú þarft að vita af aukinni áhættu:

- ef þú ert með **miðlungsalvarlegan eða alvarlegan lifrarsjúkdóm**
- ef þú hefur einhvern tímann verið með **lifrarsjúkdóm**, þar með talda lifrabólgu B eða C (ef þú ert með lifrabólgu B skaltu ekki hætta að taka Kivexa nema að ráði læknisins, þar sem lifrabólgan getur komið fram aftur)
- ef þú ert allt **of þung(ur)** (einkum ef þú ert kona)
- ef þú ert með **nýrnavandamál**

Ræddu við lækinn áður en þú notar Kivexa ef eitthvað af þessu á við um þig. Þú gætir þurft frekari skoðanir, þar með talin blóðpróf, á meðan þú tekur lyfið. **Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.**

Ofnæmisviðbrögð við abacavíri

Sjúklingar sem ekki eru með HLA-B*5701 genið geta einnig fengið **ofnæmi** (alvarleg ofnæmisviðbrögð)

Lesið vandlega allar upplýsingarnar um ofnæmisviðbrögð í kafla 4 í þessum fylgiseðli.

Hætta á hjartaáfalli

Ekki er hægt að útiloka að abacavír geti aukið hættuna á hjartaáfalli.

Láttu lækinn vita ef þú ert með hjartavandamál, ef þú reykir eða ert með annan sjúkdóm sem getur aukið hættuna á hjartasjúkdómi, svo sem háþrýsting eða sykursýki. Ekki hætta að taka Kivexa nema að ráði læknisins.

Fylgist með mikilvægum einkennum

Sumir sem taka lyf við HIV-sýkingu fá aðra kvilla, sem geta verið alvarlegir. Þú þarft að þekkja mikilvæg einkenni sem fylgjast þarf með þegar þú tekur Kivexa.

Lesið upplýsingarnar „Aðrar hugsanlegar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV“ í kafla 4 í þessum fylgiseðli.

Verndið aðra

HIV-sýking dreifist við kynlíf með einstaklingi sem er sýktur, eða berst með sýktu blóði (til dæmis með því að deila sprautunálum með öðrum). Þú getur enn smitað aðra af HIV þrátt fyrir að þú notir þetta lyf, þótt áhættan sé minni með virkri retróveirulyfjameðferð. Ræddu við lækinn um nauðsynlegar varúðarráðstafanir til að forðast að smita aðra.

Notkun annarra lyfja samhliða Kivexa

Látið lækinn eða lyfjafraeðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig náttúruylf eða önnur lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Mundu að láta lækinn eða lyfjafraeðing vita ef þú byrjar að taka nýtt lyf á meðan þú tekur Kivexa.

Þessi lyf skal ekki nota með Kivexa:

- emtrícítabín, til meðferðar við **HIV-sýkingu**
- önnur lyf sem innihalda lamivúdín, til meðferðar við **HIV-sýkingu eða lifrabólgu B**
- háa skammta af **trímetóprími/súlfametoxazóli**, sýklalyfi.
- cladribín, notað gegn **háfrumuhvítblæði**.

Láttu lækinn vita ef þú ert í meðferð með einhverju þessara lyfja.

Sum lyf hafa milliverkanir við Kivexa

Þeirra á meðal eru:

- **fenýtóín**, til meðferðar við **flogaveiki**.
Láttu lækinn vita ef þú tekur fenýtóín. Læknirinn gæti þurft að fylgjast með þér á meðan þú tekur Kivexa.
- **metadón**, notað **í stað heróíns**. Abacavír eykur hraðann á brotthvarfi metadóns úr líkamanum. Ef þú tekur metadón verður fylgst með því hvort þú fái fráhrarfseinkenni. Það gæti þurft að breyta metadónskammtinum hjá þér.
Láttu lækinn vita ef þú tekur metadón.
- lyf (yfirléitt á vökvaformi) sem **innihalda sorbitól og önnur sykuralkóhól** (t.d. xylitól, mannitól, lactitól eða maltitól) ef þau eru notuð að staðaldri

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú notar einhver þessara lyfja.

Meðganga

Ekki er mælt með notkun Kivexa á meðgöngu. Kivexa og svipuð lyf geta valdið aukaverkunum hjá ófæddum börnum. Ef þú hefur tekið Kivexa á meðgöngu gæti læknirinn óskað eftir reglulegum blóðprufum og öðrum greiningarprófum til að hafa megi eftirlit með þroska barns þíns. Hjá börnum mæðra sem tóku NRTI-lyf á meðgöngu vó ávinningur af vernd gegn HIV þyngra en áhættan af aukaverkunum.

Brjóstgjöf

HIV-jákvæðar konur eiga ekki að hafa barn á brjósti, vegna þess að HIV-sýking getur borist í barnið með brjóstamjólk. Lítið magn af innihaldsefnum Kivexa getur einnig borist í brjóstamjólkina.

Ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hugsa um að hafa barn á brjósti:

Ræddu strax við lækinn.

Akstur og notkun véla

Kivexa getur valdið aukaverkunum sem geta haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Ræddu við lækinn um hæfni þína til aksturs og notkunar véla á meðan þú notar Kivexa.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Kivexa

Kivexa inniheldur litarefni sem nefnist sunset yellow (E110), sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum hjá sumum einstaklingum.

3. Hvernig nota á Kivexa

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur af Kivexa fyrir fullorðna, unglínga og börn sem eru 25 kg að þyngd eða meira er ein tafla einu sinni á dag.

Gleypið töflurnar heilar með svolitlu vatni. Taka má Kivexa með eða án matar.

Vertu í reglulegu sambandi við lækninn

Kivexa hjálpar til við að hafa stjórn á sjúkdómi þínum. Þú þarft að halda áfram að taka það á hverjum degi til að koma í veg fyrir að sjúkdómurinn versni. Þú getur eftir sem áður fengið aðrar sýkingar eða sjúkdóma sem tengjast HIV-sýkingu.

Vertu í sambandi við lækninn og ekki hætta að taka Kivexa nema að ráði læknisins.

Ef tekinn er stærri skammtur af Kivexa en mælt er fyrir um

Ef þú tekur óvart of mikið af Kivexa skaltu láta lækninn eða lyfjafræðing vita eða leita ráða á bráðamóttöku á næsta sjúkrahúsi.

Ef gleymist að taka Kivexa

Ef þú gleymir að taka skammt skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Haltu svo meðferðinni áfram eins og áður.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Mikilvægt er að taka Kivexa reglulega því ef þú tekur það með óreglulegu millibili eru meiri líkur á ofnæmisviðbrögðum.

Ef töku Kivexa hefur verið hætt

Ef þú hefur hætt að taka Kivexa af einhverri ástæðu — sérstaklega vegna gruns um aukaverkanir eða vegna annarra kvilla:

Ræddu við lækninn áður en þú byrjar aftur að taka það. Læknirinn mun athuga hvort einkennin hafi tengst ofnæmisviðbrögðum. Ef læknirinn telur að svo kunni að vera **verður þér sagt að taka aldrei aftur Kivexa eða nein önnur lyf sem innihalda abacavír (t.d. Trizivir, Triumeq eða Ziagen).** Mikilvægt er að þú fylgir þessum ráðleggingum.

Ef læknirinn telur að þér sé óhætt að taka Kivexa aftur, verður hugsanlega farið fram á að þú takir fyrstu skammtana þar sem læknishjálpar er aðgengileg, ef hennar yrði þörf.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þegar þú ert í meðferð við HIV getur verið erfitt að segja til um hvort einkenni sé aukaverkun af völdum Kivexa eða annarra lyfja sem þú tekur eða áhrif af HIV-sjúkdómnum sjálfum. **Því er mjög mikilvægt að ræða um allar breytingar á heilsu þinni við lækninn.**

Sjúklingar sem ekki hafa HLA-B*5701 genið geta einnig fengið **ofnæmi** (alvarleg ofnæmisviðbrögð) sem lýst er í þessum fylgiseðli undir fyrirsögninni „Ofnæmisviðbrögð“.

Mjög mikilvægt er að þú lesir og skiljir upplýsingarnar um þessi alvarlegu viðbrögð.

Eins og aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér á eftir geta aðrir kvillar komið fram meðan á samsettri meðferð við HIV stendur.

Mikilvægt er að lesa upplýsingarnar aftar í þessum kafla undir „Aðrar hugsanlegar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV“.

Ofnæmisviðbrögð

Kivexa inniheldur abacavír (sem er einnig virkt innihaldsefni í lyfjum eins og **Trizivir, Triumeq og Ziagen**). Abacavír getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum. Þessi ofnæmisviðbrögð hafa oftast komið fram hjá einstaklingum sem taka lyf sem innihalda abacavír.

Hverjir fá þessi viðbrögð?

Allir sem taka Kivexa geta fengið ofnæmisviðbrögð við abacavíri, sem geta verið lífshættuleg ef haldið er áfram að taka abacavír.

Líklegra er að þú fáir þessi viðbrögð ef þú ert með gen sem kallast **HLA-B*5701** (en þú gætir fengið viðbrögð jafnvel þótt þú hafir ekki þetta gen). Það ætti að vera búið að kanna hvort þú hafir þetta gen áður en þér er ávísað Kivexa. **Ef þú veist að þú hefur þetta gen skaltu segja læknum frá því áður en þú tekur Kivexa.**

Um það bil 3 til 4 af hverjum 100 sjúklingum sem fengu meðferð með abacavíri í klínískri rannsókn og voru ekki með gen sem kallast HLA-B*5701, fengu ofnæmisviðbrögð.

Hver eru einkennin?

Algengustu einkennin eru:

- **hiti** og **húðútbrot**.

Önnur algeng einkenni eru:

- ógleði, uppköst, niðurgangur, verkur í kvið (maga), mikil þreyta.

Meðal annarra einkenna eru:

Verkir í liðum eða vöðvum, þroti í hálsi, mæði, særindi í hálsi, hósti, stöku sinnum höfuðverkur, bólga í auga (tárubólga), sár í munn, lágur blóðþrýstingur, náladofi eða dofi í höndum eða fótum.

Hvenær koma þessi einkenni fram?

Ofnæmisviðbrögð geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð með Kivexa stendur en þau eru líklegri á fyrstu 6 vikum meðferðar.

Hafðu strax samband við lækinn:

1 ef þú færð húðútbrot, EÐA

2 fram koma einkenni sem eiga við að minnsta kosti tvo liði hér á eftir:

- hiti
- mæði, særindi í hálsi eða hósti
- ógleði eða uppköst, niðurgangur eða kviðverkir
- mikil þreyta eða verkir eða almenn vanlíðan.

Læknirinn kann að ráðleggja þér að hætta að taka Kivexa.

Ef þú hefur hætt að taka Kivexa

Ef þú hefur hætt að taka Kivexa vegna ofnæmisviðbragða, **máttu ALDREI AFTUR taka Kivexa eða önnur lyf sem innihalda abacavír (t.d. Trizivir, Triumeq eða Ziagen)**. Ef þú gerir það getur blóðþrýstingurinn fallið hættulega mikið innan fárra klukkustunda, sem gæti leitt til dauða.

Ef þú hefur af einhverjum ástæðum hætt að taka Kivexa — sérstaklega vegna gruns um aukaverkanir eða vegna annarra kvilla:

Ræddu við lækinn áður en þú byrjar aftur. Læknirinn mun athuga hvort einkennin hafi tengst ofnæmisviðbrögðum. Ef læknirinn telur að svo kunni að vera **verður þér sagt að taka aldrei aftur Kivexa eða nein önnur lyf sem innihalda abacavír (t.d. Trizivir, Triumeq eða Ziagen).** Mikilvægt er að þú fylgir þessum ráðleggingum.

Stöku sinnum hafa ofnæmisviðbrögð komið fram hjá einstaklingum sem byrjuðu aftur að taka lyf sem innihélt abacavír, en höfðu aðeins eitt einkennanna á aðvörunarkortinu áður en þeir hættu að taka lyfið.

Örsjaldan hafa viðbrögð komið fram hjá einstaklingum sem byrjuðu að taka lyf sem innihélt abacavír aftur en höfðu engin einkenni ofnæmis áður en þeir hættu að taka það.

Ef læknirinn telur að þér sé óhætt að taka Kivexa aftur verður hugsanlega farið fram á að þú takir fyrstu skammtana þar sem læknishjálpi er aðgengileg, ef hennar yrði þörf.

Ef þú ert með ofnæmi fyrir Kivexa skaltu skila öllum ónotuðum Kivexa töflum til öruggar förgunar. Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Pakningin með Kivexa inniheldur **aðvörunarkort** til að minna þig og heilbrigðisstarfsfólk á ofnæmisviðbrögð. **Losaðu þetta kort og berðu á þér öllum stundum.**

Algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10** einstaklingum:

- ofnæmisviðbrögð
- höfuðverkur
- uppköst
- ógleði
- niðurgangur
- magaverkir
- minnkuð matarlyst
- þreyta, þróttleysi
- hiti
- almenn vanlíðan
- svefnvandamál (*svefnleysi*)
- verkir og óþægindi í vöðvum
- liðverkir
- hósti
- erting í nefi eða nefrennsli
- húðútbrot
- hárlos

Sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 100** einstaklingum og geta komið fram í blóðprófum:

- of fá rauð blóðkorn (*blóðleysi*) eða of fá hvít blóðkorn (*hlutleysiskyrningafæð*)
- aukið magn lifrarensíma
- fækkun frumna sem taka þátt í blóðstorknun (*blóðflagnafæð*).

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 1000** einstaklingum:

- lifrarkvillar svo sem gula, stækkuð lifur eða fitulifur, lifrarbólga
- brisbólga
- niðurbrot vöðva.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum:

- hækkun á ensími sem nefnist *amylasi*.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10.000** einstaklingum:

- dofi, náladofi
- máttleysistilfinning í útlimum
- húðútbrot sem geta myndað blöðrur og líta út eins og lítil skotmörk (dökkir blettir í miðju, umluktir ljósara svæði með dökkan hring umhverfis brúnina) (*regnbogaroðasótt*)
- útbreidd útbrot með blöðrum og húðflögnun, einkum í kringum munninn, nefið, augu og kynfæri (*Stevens–Johnson-heilkenni*) og alvarlegra form sem veldur flögnun húðar á yfir 30% af yfirborði líkamans (*eitrunardreplos húðþekju*)
- mjólkursýrublóðsýring (yfirmagn mjólkursýru í blóði)

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef vart verður við einhver þessara einkenna.

Aukaverkanir sem örsjaldan geta komið fram í blóðprófum eru:

- misbrestur í framleiðslu beinmergsins á nýjum rauðum blóðkornum.

Ef þú færð aukaverkanir

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar eða valda vandræðum.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV

Samsett meðferð eins og Kivexa getur valdið öðrum kvillum meðan á meðferð við HIV stendur.

Einkenni sýkingar og bólgu

Gamlar sýkingar geta komið fram að nýju

Einstaklingar með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) hafa veikara ónæmiskerfi og eru líklegri til að fá alvarlegar sýkingar (*tækifærissýkingar*). Slíkar sýkingar gætu hafa verið „duldar“ og því ekki greindar af veika ónæmiskerfinu fyrr en meðferð var hafin. Eftir að meðferð er hafin styrkist ónæmiskerfið og getur það þá farið að ráðast gegn sýkingunum, sem getur valdið einkennum sýkingar eða bólgu. Einkenni eru yfirleitt **hiti**, ásamt einhverjum af eftirfarandi atriðum:

- höfuðverkur
- magaverkur
- öndunarerfiðleikar

Í mjög sjaldgæfum tilvikum þegar ónæmiskerfið styrkist getur það einnig ráðist gegn heilbrigðum líkamsvef (*sjálfsöfnæmissjúkdómar*). Einkenni sjálfsöfnæmissjúkdóma geta komið fram mörgum mánuðum eftir að þú byrjar að taka lyf við HIV sýkingunni. Einkenni geta verið m.a.:

- hjartsláttarótt (hraður eða óreglulegur hjartsláttur) eða skjálfti
- ofvirkni (mikið eirðarleysi og hreyfiþörf)
- máttleysi sem byrjar að koma fram í höndum og fótum og berst upp eftir búknum.

Ef þú færð einkenni sýkingar eða bólgu eða einhver ofangreindra einkenna:

Láttu lækinn strax vita. Ekki taka önnur lyf við sýkingunni án ráðlegginga frá læknum.

Beinvandamál geta komið upp

Sumir einstaklingar sem eru í samsettri meðferð við HIV fá kvilla sem kallast *beindrep*. Við þennan kvilla deyr hluti beinvefsins vegna skerts blóðflæðis til beinsins. Líklegra er að einstaklingar fái þennan kvilla:

- ef þeir hafa verið í samsettri meðferð í langan tíma

- ef þeir taka einnig bólgueyðandi lyf sem kallast barksterar
- ef þeir neyta áfengis
- ef ónæmiskerfi þeirra er mjög veikt
- ef þeir eru of þungir.

Meðal einkenna beindreps eru:

- **stirðleiki í liðum**
- **óþægindi og verkir** (einkum í mjöðm, hné eða öxl)
- **erfiðleikar við hreyfingu.**

Ef vart verður við einhver þessara einkenna:

Láttu lækinn vita.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Kivexa

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal taka lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Kivexa inniheldur

Virku efnin í hverri Kivexa filmuhúðaðri töflu eru 600 mg af abacavíri (sem súlfat) og 300 mg af lamivúdíni.

Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, natríumsterkjuglýkólat og magnesíumsterat í töflukjarnanum. Töfluhúðin inniheldur Opadry Orange YS-1-13065-A sem inniheldur hýprómellósa, títantvíoxíð, makrógól 400, pólýsorbat 80 og sunset yellow FCF (E110).

Lýsing á útliti Kivexa og pakkningastærðir

Kivexa filmuhúðaðar töflur eru merktar „GS FC2“ á annarri hliðinni. Þær eru appelsínugular og ílangar og fást í þynnupakkningum sem innihalda 30 töflur og þynnufjölpakkningum sem innihalda 90 (3x30) töflur.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

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@viihealthcare.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
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@viihealthcare.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIVHIV HEALTHCARE,
UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viihealthcare.com

România

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

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.