

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kivexa 600 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje Kivexa tabletėje yra 600 mg abakaviro (sulfato pavidalu) ir 300 mg lamivudino.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas: vienoje tabletėje yra 1,7 mg saulėlydžio geltonojo FCF (E110).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Oranžinės kapsulės formos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas užrašas „GS FC2“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Kivexa skirtas žmogaus imunodeficitu virusu (ŽIV) infekuotų suaugusiųjų, paauglių ir vaikų, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 25 kg, kombinuotajam antiretrovirusiniam gydymui (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Prieš pradėdant gydymą abakaviru, kiekvienas ŽIV infekuotas pacientas nepriklausomai nuo jo rasės turi būti patikrintas, ar nėra HLA-B\*5701 alelio nešiotojas (žr. 4.4 skyrių). Abakaviro negalima vartoti pacientams, kurie yra HLA-B\*5701 alelio nešiotojai.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Paskirti gydymą turi gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

#### Dozavimas

*Suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 25 kg*

Rekomenduojama Kivexa dozė yra po vieną tabletę vieną kartą per parą.

*Vaikams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 25 kg*

Vaikams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 25 kg, skirti Kivexa negalima, nes tabletėse yra fiksuotos dozės, todėl dozės sumažinti negalima.

Kivexa tabletėse yra fiksuotos dozės, todėl jų negalima skirti pacientams, kuriems reikia dozės koreguoti.

Jei reikia nutraukti gydymą ar koreguoti vienos iš veikliųjų medžiagų dozę, galima pasirinkti atskirus abakaviro arba lamivudino preparatus. Tuo atveju gydytojas turi remtis informacija apie šiuos atskirus vaistinius preparatus.

## Ypatingos populiacijos

### *Senyviems žmonėms*

Farmakokinetikos vyresnių kaip 65 metų pacientų organizme duomenų šiuo metu nėra. Šio amžiaus grupės pacientams rekomenduojama imtis specialių atsargumo priemonių dėl su amžiumi susijusių pokyčių, pavyzdžiui, susilpnėjusios inkstų funkcijos ir kraujo rodmenų pokyčių.

### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra < 50 ml/min., Kivexa skirti nerekomenduojama, nes negalima kaip būtina keisti dozės (žr. 5.2 skyrių).

### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Daugiausia abakaviro metabolizuojama kepenyse. Apie ligonių, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gydymą klinikinių duomenų nėra, todėl jų gydyti Kivexa nerekomenduojama, nebent tik nustačius, jog toks gydymas būtinas. Pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi nesmarkiai (Child-Pugh skalės duomenys yra 5-6), reikia atidžiai stebėti, įskaitant, jei įmanoma, abakaviro koncentracijos plazmoje stebėjimą (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

### *Vaikų populiacija*

Kivexa saugumas ir veiksmingumas vaikams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 25 kg, dar neištirti.

Šiuo metu turimi duomenys aprašyti 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, bet dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

## Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Kivexa galima vartoti su maistu arba nevalgius.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Žr. 4.4 ir 4.8 skyrius.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Šiame skyriuje pateikti specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės, kurių reikia laikytis, vartojant abakavirą ir lamivudiną. Vartojant Kivexa, kitų papildomų atsargumo priemonių laikytis nereikia.

Įrodyta, kad veiksmingas virusų slopinimas taikant antiretrovirusinį gydymą žymiai sumažina kitų asmenų užkrėtimo lytinių santykių metu riziką, vis dėlto išlikusios rizikos paneigti negalima. Reikia laikytis atsargumo priemonių, kad būtų išvengta kitų asmenų užkrėtimo virusais, atsižvelgiant į šalyje galiojančias rekomendacijas.

#### ***Padidėjusio jautrumo reakcijos*** (taip pat žr. 4.8 skyrių)

Abakaviras yra susijęs su padidėjusio jautrumo reakcijų (PJR) (žr. 4.8 skyrių), kurioms būdingas karščiavimas ir (arba) bėrimas, pasireiškiantys kartu su kitais simptomais, kurie rodo daugelio organų pažeidimą, rizika. Vartojant abakavirą, buvo stebėtos PJR, kai kurios iš jų kėlė pavojų gyvybei ir retais atvejais buvo mirtinos, kai nebuvo tinkamai gydytos.

Didelė PJR abakavirui pasireiškimo rizika yra pacientams, kurių yra teigiami HLA-B\*5701 alelio testo duomenys. Vis dėlto mažesniu dažnumu buvo pranešta apie PJR abakavirui, pasireiškusias pacientams, kurie nėra šio alelio nešiotojai.

Todėl reikia laikytis tokios tvarkos:

- prieš pradėdant gydymą, būtina visada aprašyti HLA-B\*5701 būklę;
  - Kivexa negalima pradėti vartoti pacientams, turintiems HLA-B\*5701 alelį, ar HLA-B\*5701 alelio neturintiems pacientams, kuriems buvo įtarta PJR abakavirui ankstesnio gydymo pagal planą, kurio sudėtyje buvo abakaviras (pvz., vartojant Ziagen, Trizivir, Triumeq), metu;
  - įtarus PJR, **reikia nedelsiant nutraukti Kivexa vartojimą** net tais atvejais, kai nėra aptikto HLA-B\*5701 alelio. Vėlavimas nutraukti gydymą Kivexa prasidėjus padidėjusio jautrumo reakcijai gali lemti gyvybei pavojingą reakciją;
  - nutraukus gydymą Kivexa dėl įtariamos PJR, **daugiau niekada negalima atnaujinti Kivexa ar kitų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra abakaviro** (pvz.: Ziagen, Trizivir, Triumeq), vartojimo;
  - po įtariamos PJR abakavirui pasireiškimo pakartotinai pradėtas gydymas vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra abakaviro, gali lemti greitą simptomų atsinaujinimą per keletą valandų. Tokie atsinaujinę simptomai dažniausiai būna sunkesni nei pasireiškę pirmą kartą ir gali apimti gyvybei pavojingą hipotenziją bei mirtį;
  - kad būtų išvengta pakartotinio abakaviro pavartojimo, pacientams, kuriems buvo įtarta PJR, reikia nurodyti, kad sunaikintų likusias Kivexa tabletes.
- *PJR abakavirui klinikinis apibūdinimas*

PJR abakavirui buvo gerai apibūdintos klinikinių tyrimų ir stebėjimo po vaistinio preparato registracijos metu. Simptomai paprastai pasireiškė per pirmąsias šešias savaites (pirmųjų simptomų atsiradimo laiko mediana – 11 parų) nuo gydymo abakaviru pradžios, **nors tokių reakcijų gali atsirasti bet kuriuo gydymo laikotarpiu.**

Beveik visais PJR abakavirui atvejais pasireiškia karščiavimas ir (arba) bėrimas. Kiti požymiai ir simptomai, kurie buvo stebėti pasireiškus PJR abakavirui, yra išsamiai aprašyti 4.8 skyriuje („Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“), įskaitant kvėpavimo ir virškinimo sutrikimų simptomus. Svarbu, kad dėl šių simptomų vietoj **PJR gali būti klaidingai diagnozuota kvėpavimo organų liga (pneumonija, bronchitas, faringitas) ar gastroenteritas.**

Jei gydoma toliau, su PJR susiję simptomai stiprėja ir gali kelti pavojų gyvybei. Nustojus vartoti abakavirą, šie simptomai paprastai išnyksta.

- Retais atvejais pacientams, kurie nutraukė abakaviro vartojimą dėl kitokių priežasčių nei PJR, atnaujinus gydymą abakaviru, taip pat per keletą valandų pasireiškė gyvybei pavojingos reakcijos (žr. 4.8 skyriuje skyrelį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“). Gydymą abakaviru tokiems pacientams galima atnaujinti tik tokioje aplinkoje, kurioje yra lengvai prieinama medicininė pagalba.

### Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

### Pankreatitas

Yra žinoma pankreatito atvejų, tačiau jų priežastinis ryšys su lamivudinu ir abakaviru nėra aiškus.

#### Virusologinio atsako nepakankamumo rizika

- Gydymas trimis nukleozidų analogais. Yra pranešimų apie dažną virusologinio efekto nebuvimą bei atsparumo atsiradimą ankstyvoje stadijoje, kai abakaviro ir lamivudino buvo skiriama kartu su tenofoviro dizoproksilio fumaratu vieną kartą per parą.
- Virusologinio atsako į Kivexa nepakankamumo rizika gali būti didesnė nei taikant kitokį gydymą (žr. 5.1 skyrių).

#### Kepenų liga

Kivexa saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurių kepenų funkcija yra labai sutrikusi, nenustatytas. Kivexa nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems vidutiniu ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Keliais antiretrovirusiniais preparatais gydomiems ligoniams, kuriems prieš pradėdant gydymą buvo kepenų funkcijos sutrikimas, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą, dažniau sutrinka kepenų funkcija, todėl juos reikia įprastiniu būdu stebėti. Jeigu kepenų liga sunkėja, gydymą būtina laikinai arba visam laikui nutraukti.

#### Pacientai, kurie kartu yra užsikrėtę lėtine B arba C hepatito infekcija

Lėtiniu B ar C hepatitu sergantiems ir kombinuotą antiretrovirusinį gydymą gaunantiems pacientams yra padidėjusi sunkių ir galimai mirtinų nepageidaujamų su kepenimis susijusių reakcijų rizika. Jei tuo pačiu metu taikomas antivirusinis gydymas nuo B ar C hepatito, reikia peržiūrėti informaciją apie atitinkamus vaistus.

Jeigu kartu skiriamas gydymas nuo ŽIV ir hepatito B virusų (HBV), papildomos informacijos, susijusios su lamivudino vartojimu B hepatito infekcijai gydyti, galima rasti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra lamivudino, kurie skiriami gydyti HBV infekciją, preparato charakteristikų santraukose.

Jei Kivexa vartojimas nutraukiamas pacientams, kartu infekuotiems HBV, rekomenduojama reguliariai tikrinti kepenų funkcijos rodiklius ir HBV replikacijos parametrus, nes nutraukus gydymą lamivudinu, gali stipriai paūmėti hepatitas (žr. vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra lamivudino, kurie skiriami gydyti HBV infekciją, preparato charakteristikų santrauką).

#### Mitochondrijų disfunkcija dėl poveikio prieš gimimą

Nukleozidų / nukleotidų analogai gali įvairiu laipsniu paveikti mitochondrijų funkciją, šis poveikis ryškiausias būna vartojant stavudino, didanozino ir zidovudino. Kai kuriems ŽIV neužkrėstiems kūdikiams, paveiktiems nukleozidų analogais prieš gimimą ir/ar po jo, pasireiškė mitochondrijų disfunkcija; šie atvejai daugiausia buvo susiję su gydymo režimų, kurių sudėtyje yra zidovudino, taikymu. Svarbiausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų, buvo hematologiniai (anemija, neutropenija) ir metaboliniai (hiperlaktatemija, hiperlipazemija) sutrikimai. Šie reiškiniai dažnai būdavo laikini. Retai gauta pranešimų apie vėlai prasidėjusius neurologinius sutrikimus: hipertonią, traukulius, elgesio sutrikimus. Kol kas nėra žinoma, ar tokie neurologiniai sutrikimai yra laikini, ar išlieka visam laikui. Į šiuos duomenis reikia atsižvelgti, tiriant kiekvieną vaiką, kuris iki gimimo buvo paveiktas nukleozidų / nukleotidų analogais ir kuriam nustatoma sunkių nežinomos etiologijos klinikinių reiškinių, ypač neurologinių reiškinių. Dėl šių duomenų šalyje galiojančių nacionalinių rekomendacijų skirti antiretrovirusinių preparatų nėščioms moterims, kad būtų išvengta vaisiaus užkrėtimo ŽIV, keisti nereikia.

#### Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra sunkus imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą

antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius sąlyginai patogeninius mikroorganizmus ir sukelti rimtas kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jirovecii* pneumonija (dažnai dar vadinama PCP). Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti. Be to, buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso [*Graves*] ligą ir autoimuninį hepatitą), pasireiškusius imuninės sistemos reaktyvacijos atvejais, vis dėlto tokių sutrikimų atsiradimo laikas labai skiriasi ir tokie reiškiniai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

### Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgalaikės KARG ekspozicijos atveju. Pacientams reiktų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

### Sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltos infekcinės ligos

Pacientus, vartojančius Kivexa arba kitų antiretrovirusinių vaistų, reikia įspėti, kad šie vaistai neišgydo ŽIV ligos, todėl jie gali ir toliau sirgti sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltomis infekcinėmis ligomis arba kitomis ŽIV ligos komplikacijomis. Todėl juos turi ir toliau atidžiai prižiūrėti gydytojas, turintis ŽIV ligos gydymo patirties.

### Miokardo infarktas

Stebėjimo tyrimai rodo miokardo infarkto ryšį su abakaviro vartojimu. Šiuose tyrimuose daugiausiai dalyvavo pacientai, kuriems taikytas antiretrovirusinis gydymas. Klinikinių tyrimų duomenys rodo nedidelį miokardo infarkto atvejų skaičių, bet nedidelio rizikos padidėjimo paneigti negalima. Apskritai, turimi stebėjimo kohortos ir atsitiktinių imčių tyrimų duomenys yra prieštaringi, todėl priežastinio ryšio tarp abakaviro vartojimo ir miokardo infarkto rizikos negalima nei patvirtinti, nei paneigti. Iki šiol nėra nustatyto biologinio mechanizmo, kuris paaiškintų galimą rizikos padidėjimą. Skiriant Kivexa, reikia pasistengti sumažinti iki minimumo bet kuriuos modifikuojamuosius rizikos veiksnius (pvz., rūkymas, hipertenzija, hiperlipidemija).

### Vaistinių preparatų sąveika

Kivexa negalima vartoti kartu su jokiais kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra lamivudino arba emtricitabino.

Lamivudino nerekomenduojama vartoti kartu su kladribinu (žr. 4.5 skyrių).

### Pagalbinės medžiagos

Kivexa sudėtyje yra azodažiklio (saulėlydžio geltonojo), galinčio sukelti alerginių reakcijų.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Kivexa sudėtyje yra abakaviro ir lamivudino, todėl bet kokia šioms veikliosioms medžiagoms būdinga sąveika gali pasireikšti ir vartojant Kivexa. Klinikiniai tyrimai parodė, kad kliniškai reikšmingos sąveikos tarp abakaviro ir lamivudino nėra.

Abakaviras yra metabolizuojamas veikiant UDF gliukuroniltransferazės (UGT) fermentams ir alkoholio dehidrogenazei. Vartojant kartu UGT sužadinančius ar slopinančius vaistinius preparatus arba medžiagas, kurios eliminuojamos veikiant alkoholio dehidrogenazei, gali pakisti abakaviro ekspozicija. Lamivudinas šalinamas per inkstus. Aktyvi lamivudino sekrecija į šlapimą priklauso nuo

organinių katijonų pernašos (OKP). Lamivudiną vartojant kartu su OKP inhibitoriais, lamivudino ekspozicija gali padidėti.

Citochromo P450 turintys izofermentai (pvz.: CYP 3A4, CYP 2C9 ar CYP 2D6) abakaviro ir lamivudino metabolizmą veikia nereikšmingai, o pačios veikliosios medžiagos neslopina ir neaktyvina šios fermentų sistemos. Todėl yra mažai galimybių sąveikauti su antiretrovirusiniais proteazės inhibitoriais, ne nukleozidais ir kitais vaistiniais preparatais, kurių metabolizmą veikia pagrindiniai P450 izofermentai.

Kivexa nereikėtų vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra lamivudino (žr. 4.4 skyrių).

Toliau esantį sąrašą nereikėtų vertinti kaip išsamų, bet kaip apibūdinantį tirtų grupių vaistinius preparatus.

Vaistiniai preparatai pagal vartojimo sritį	Sąveika Geometrinio vidurkio pokytis (%) (galimas mechanizmas)	Vartojimo kartu rekomendacijos
<b>ANTIRETROVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</b>		
Didanozinas / abakaviras	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Dozavimo keisti nebūtina.
Didanozinas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Zidovudinas / abakaviras	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Zidovudinas / lamivudinas Vienkartinė 300 mg zidovudino dozė Vienkartinė 150 mg lamivudino dozė	Lamivudino AUC ↔ Zidovudino AUC ↔	
Emtricitabinas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Dėl panašumų, Kivexa nereikėtų vartoti kartu su kitais citidino analogais, pvz. emtricitabinu.
<b>VAISTINIAI PREPARATAI INFEKCIŪMS LIGOMS GYDYTI</b>		
Trimetoprimas / sulfametoksazolas (kotrimoksazolas) / abakaviras	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Kivexa dozavimo keisti nebūtina.
Trimetoprimas / sulfametoksazolas (kotrimoksazolas) / lamivudinas (160 mg / 800 mg vieną kartą per parą 5 paras / vienkartinė 300 mg dozė)	Lamivudino AUC ↑40% Trimetoprino AUC ↔ Sulfametoksazolo AUC ↔  (organinių katijonų pernašos slopinimas)	Jeigu nusprendžiama, kad būtina vartoti kartu su kotrimoksazolu, reikia stebėti pacientų klinikinę būklę. <i>Pneumocystis jirovecii</i> sukeltos pneumonijos (PCP) ir toksoplazmozės gydymas didelėmis trimetoprino/sulfametoksazolo dozėmis netirtas, todėl taip gydyti nereikėtų.
<b>PRIŠTUBERKULIOZINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</b>		
Rifampicinas / abakaviras	Sąveikos tyrimų neatlikta.  Dėl UGT sužadinimo abakaviro koncentracijos plazmoje gali šiek tiek sumažėti.	Duomenų nepakanka, kad būtų galima pateikti dozavimo keitimo rekomendacijas.
Rifampicinas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	

<b>VAISTINIAI PREPARATAI TRAUKULIAMS SLOPINTI</b>		
Fenobarbitalis / abakaviras	Sąveikos tyrimų neatlikta. Dėl UGT sužadinimo abakaviro koncentracijos plazmoje gali šiek tiek sumažėti.	Duomenų nepakanka, kad būtų galima pateikti dozavimo keitimo rekomendacijas.
Fenobarbitalis / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Fenitoinas / abakaviras	Sąveikos tyrimų neatlikta. Dėl UDF sužadinimo abakaviro koncentracijos plazmoje gali šiek tiek sumažėti.	Duomenų nepakanka, kad būtų galima pateikti dozavimo keitimo rekomendacijas. Stebėti fenitoino koncentracijas.
Fenitoinas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
<b>ANTIISTAMININIAI PREPARATAI (HISTAMINO H2 RECEPTORIŲ BLOKATORIAI)</b>		
Ranitidinas / abakaviras	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Dozavimo keisti nebūtina.
Ranitidinas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.  Kliniškai reikšmingos sąveikos nesitikima. Tik dalis ranitidino eliminuojama per inkstų organinių katijonų pernašos sistemą.	
Cimetidinas / abakaviras	Sąveikos tyrimų neatlikta.	Dozavimo keisti nebūtina.
Cimetidinas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.  Kliniškai reikšmingos sąveikos nesitikima. Tik dalis cimetidino eliminuojama per inkstų organinių katijonų pernašos sistemą.	
<b>CITOTOKSINAI</b>		
Kladribinas / lamivudinas	Sąveikų tyrimų neatlikta.  Lamivudinas slopina kladribino fosforilinimą ląstelėse <i>in vitro</i> , dėl to išskyla rizika, kad kladribinas taps neveiksmingu gydymo metu pavartojus šiuos vaistinius preparatus kartu. Kai kurie klinikiniai duomenys taip pat rodo galimą lamivudino sąveiką su kladribinu.	Todėl lamivudino nerekomenduojama vartoti kartu su kladribinu (žr. 4.4 skyrių).
<b>OPIOIDAI</b>		
Metadonas / abakaviras (40-90 mg vieną kartą per parą 14 parų / vienkartinė 600 mg dozė, vėliau po 600 mg du kartus per parą 14 parų)	Abakaviro AUC $\leftrightarrow$ $C_{max}$ ↓35%  Metadono CL/F ↑22%	Kivexa dozavimo keisti nebūtina.  Daugumai pacientų metadono dozavimo keisti greičiausiai



		neprireiks. Kartais gali tecti iš naujo palaiptnui padidinti metadono dozę.
<b>RETINOIDAI</b>		
Retinoidai (pvz., izotretinoinas) / abakaviras	Sąveikos tyrimų neatlikta.  Galima sąveika dėl bendro eliminacijos būdo veikiant alkoholio dehidrogenazei.	Duomenų nepakanka, kad būtų galima pateikti dozavimo keitimo rekomendacijas.
Retinoidai (pvz., izotretinoinas) / lamivudinas Sąveikos tyrimų neatlikta.	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
<b>IVAIRŪS</b>		
Etanolis / abakaviras (vienkartinė 0,7 g/kg dozė / vienkartinė 600 mg dozė)	Abakaviro AUC ↑41% Etanolio AUC ↔  (alkoholio dehidrogenazės slopinimas)	Dozavimo keisti nebūtina.
Etanolis / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Sorbitolio tirpalas (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) / lamivudinas	Vienkartinė 300 mg lamivudino geriamojo tirpalo dozė  Lamivudino: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%; 55%.	Jeigu įmanoma, reikia vengti ilgalaikio Kivexa vartojimo kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra sorbitolio arba kitokių osmozės būdu veikiančių polialkoholių ar monosacharidinių alkoholių (pvz.: ksilitolio, manitolio, laktitolio, maltitolio). Jeigu neįmanoma išvengti ilgalaikio vartojimo kartu, reikia apsvarstyti galimybę dažniau tirti ŽIV-1 viruso kopijų skaičių.

Santrumpos: ↑ = padidėjimas, ↓ = sumažėjimas, ↔ = reikšmingo pokyčio nepasireiškia, AUC = angl. *area under the concentration versus time curve* – plotas po koncentracijų laiko atžvilgiu kreive, C<sub>max</sub> = didžiausia išmatuota koncentracija, CL/F = tariamasis klirensas pavartojus per burną.

### Vaičių populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Kaip įprasta, skiriant antiretrovirusinius vaistinius preparatus nėščiosioms ŽIV infekcijai gydyti ir naujagimio vertikalios užkrėtimo ŽIV rizikai mažinti, reikia atsižvelgti į tyrimų su gyvūnais duomenis ir nėščiųjų gydymo patirtį.

Su gyvūnais atlikti abakaviro tyrimai parodė toksinį poveikį besivystančiam žiurkių, bet ne triušių embrionui ir vaisiui. Su gyvūnais atlikti lamivudino tyrimai parodė triušių, bet ne žiurkių ankstyvosios embriono žūties atvejų padažnėjimą (žr. 5.3 skyrių). Kivexa veikliosios medžiagos gali slopinti ląstelių DNR replikaciją ir tyrimų su gyvūnais metu parodytas abakaviro kancerogeninis

poveikis (žr. 5.3 skyrių). Klinikinė šių duomenų reikšmė nežinoma. Nustatyta, kad abakaviras ir lamivudinas prasiskverbia per žmogaus placentą.

Tyrimų su moterimis, nėštumo laikotarpiu gydytomis abakaviru, duomenimis, nėštumo baigtys po ekspozicijos pirmuoju nėštumo trimestru daugiau kaip 800 atvejų ir po ekspozicijos antruoju ar trečiuoju nėštumo trimestrais daugiau kaip 1 000 atvejų nerodo, kad pasireikštų apsigimimai ar poveikis vaisiui ar naujagimiui. Tyrimų su moterimis, gydytomis nėštumo laikotarpiu lamivudinu, duomenimis, nėštumo baigtys po ekspozicijos pirmuoju nėštumo trimestru daugiau kaip 1 000 atvejų ir po ekspozicijos antruoju ar trečiuoju nėštumo trimestrais daugiau kaip 1 000 atvejų nerodo, kad pasireikštų apsigimimai ar poveikis vaisiui ar naujagimiui. Duomenų apie Kivexa vartojimą nėštumo metu nėra, vis dėlto remiantis šiais duomenimis, nesitinkama, kad Kivexa keltų apsigimimų riziką žmogui.

Reikia numatyti hepatito atsinaujinimo nutraukus lamivudino vartojimą galimybę pacientėms, kurios kartu yra užsikrėtusios hepatitu, kurios buvo gydomos vaistiniaisiais preparatais, kurių sudėtyje yra lamivudino (pvz., Kivexa), o po to pastojo.

#### *Mitochondrijų funkcijos sutrikimas*

Tyrimais *in vitro* ir *in vivo* įrodyta, kad nukleozidų ir nukleotidų analogai sukelia įvairaus sunkumo mitochondrijų pažeidimų. Pranešta apie ŽIV neužkrėstų kūdikių, kuriuos gimdoje ir (arba) po gimimo veikė nukleozidų analogai, mitochondrijų funkcijos sutrikimus (žr. 4.4 skyrių).

#### Žindymas

Abakaviras ir jo metabolitai išsiskiria į žiurkių pieną laktacijos laikotarpiu. Be to, abakaviras išsiskiria į motinos pieną.

Remiantis daugiau kaip 200 motinų, gydytų nuo ŽIV, ir jų vaikų porų duomenimis, lamivudino koncentracijos nuo ŽIV gydomų motinų žindomų kūdikių serume yra labai mažos (< 4 % koncentracijos, išmatuotos motinos serume) ir progresuojančiai mažėja iki neišmatuojamų koncentracijų, žindomiems kūdikiams sulaukus 24 savaičių amžiaus. Duomenų apie abakaviro ir lamivudino vartojimo saugumą jaunesniems kaip trijų mėnesių kūdikiams nėra.

Rekomenduojama, kad ŽIV infekuotos motinos jokiais aplinkybėmis nežindytų kūdikių krūtimi, kad neužkrėstų jų ŽIV.

#### Vaisingumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad nei abakaviro, nei lamivudino vartojimas neturi jokios įtakos vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas. Svarstant, ar pacientas gali vairuoti bei valdyti mechanizmus, reikia atsižvelgti į jo klinikinę būklę ir nepageidaujamų reakcijų į Kivexa pobūdį.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamas Kivexa poveikis atitinka žinomą abakaviro ir lamivudino saugumo profilį, kai šie vaistai vartojami atskirai. Daugeliu atvejų būna neaišku, ar neigiamas poveikis susijęs su kuria nors iš šių medžiagų, ar su kitais vaistais, vartojamais ŽIV infekcijai gydyti, ar su ligos procesu.

Dauguma toliau lentelėje išvardytų nepageidaujamų reakcijų pasireiškia dažnai (pykinimas, vėmimas, viduriavimas, karščiavimas, letargija, bėrimas) pacientams, kurių jautrumas abakavirui yra padidėjęs.

Todėl reikia atidžiai ištirti, ar nėra padidėjusio jautrumo pacientams, kuriems pasireiškia bet kuris iš šių simptomų (žr. 4.4 skyrių). Labai retai buvo pranešta apie daugiaformės eritemos, Stivenso ir Džonsono sindromo ar toksinės epidermolizės atvejus, kuriais negalima paneigti padidėjusio jautrumo abakavirui. Tokiais atvejais reikia nedelsiant visam laikui nutraukti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra abakaviro, vartojimą.

#### Nepageidaujamų reakcijų suvestinė lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, kurios gali būti susijusios su abakaviru ir lamivudinu, išvardytos pagal organų sistemų klases ir absoliutų dažnį. Sutrikimų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ) ir labai reti ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Organų sistema</b>	<b>Abakaviras</b>	<b>Lamivudinas</b>
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		<i>Nedažni.</i> Neutropenija ir anemija (abi kartais sunkios), trombocitopenija. <i>Labai reti.</i> Gryna eritropoezės ląstelių aplazija
Imuninės sistemos sutrikimai	<i>Dažni.</i> Padidėjęs jautrumas	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	<i>Dažni.</i> Anoreksija <i>Labai reti.</i> Pieno rūgšties acidozė	<i>Labai reti.</i> Pieno rūgšties acidozė
Nervų sistemos sutrikimai	<i>Dažni.</i> Galvos skausmas	<i>Dažni.</i> Galvos skausmas, nemiga. <i>Labai reti.</i> Yra žinoma periferinės neuropatijos (arba parestezijos) atvejų
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		<i>Dažni.</i> Kosulys, sloga
Virškinimo trakto sutrikimai	<i>Dažni.</i> Pykinimas, vėmimas, viduriavimas. <i>Reti.</i> Pankreatitas, tačiau priežastinis ryšys su abakaviru abejotinas	<i>Dažni.</i> Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmai ar spazmai, viduriavimas. <i>Reti.</i> Amilazės aktyvumo serume padidėjimas. Yra žinoma pankreatito atvejų
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai		<i>Nedažni.</i> Laikinas kepenų fermentų (AST, ALT) aktyvumo padidėjimas. <i>Reti.</i> Hepatitas.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	<i>Dažni.</i> Bėrimas (be sisteminių simptomų). <i>Labai reti.</i> Daugiaformė eritema, Stevens-Johnson sindromas ir toksinė epidermolizė	<i>Dažni.</i> Bėrimas, alopecija <i>Reti.</i> Angioneurozinė edema.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		<i>Dažni.</i> Artralgija, raumenų funkcijos sutrikimas. <i>Reti.</i> Rabdomiolizė
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	<i>Dažni.</i> Karščiavimas, mieguistumas, nuovargis	<i>Dažni.</i> Nuovargis, bendras negalavimas, karščiavimas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjusio jautrumo abakavirui reakcijos

Šios PJR požymiai ir simptomai yra išvardyti toliau. Jie buvo pastebėti arba klinikinių tyrimų metu, arba po vaistinio preparato patekimo į rinką. Požymiai ir simptomai, kurie pasireiškė **ne mažiau kaip 10 % pacientų**, yra paryškinti juodu šriftu.

Beveik visiems pacientams, kuriems pasireiškia padidėjusio jautrumo reakcijos, karščiavimas ir (arba) bėrimas (paprastai makulopapulinis bėrimas arba dilgėlinė) yra sindromo dalis, tačiau pasireiškė ir reakcijos be karščiavimo ar bėrimo. Kiti pagrindiniai simptomai yra virškinimo sutrikimų, kvėpavimo sutrikimų ar bendrieji simptomai, tokie kaip letargija ir bendrasis negalavimas.

<i>Odos</i>	<b>Bėrimas</b> (paprastai makulopapulinis bėrimas ar dilgėlinė).
<i>Virškinimo organų</i>	<b>Pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, burnos išopėjimas.</b>
<i>Kvėpavimo organų</i>	<b>Dusulys, kosulys</b> , gerklės skausmas, suaugusių žmonių respiracinis distreso sindromas, kvėpavimo nepakankamumas.
<i>Įvairūs</i>	<b>Karščiavimas, letargija, bendrasis negalavimas</b> , edema, limfadenopatija, hipotenzija, konjunktyvitas, anafilaksija.
<i>Nervų sistemos ar psichikos</i>	<b>Galvos skausmas</b> , parestezija.
<i>Kraujo ir limfinės sistemos</i>	Limfopenija.
<i>Kepenų ar kasos</i>	<b>Kepenų funkcijos tyrimų rodmenų padidėjimas</b> , hepatitas, kepenų funkcijos nepakankamumas.
<i>Skeleto ir raumenų</i>	<b>Mialgija</b> , retais atvejais miolizė, artralgija, kreatino fosfokinazės suaktyvėjimas.
<i>Šlapimo organų</i>	Kreatinino kiekio padidėjimas, inkstų funkcijos nepakankamumas.

Gydymą tęsiant, simptomai, susiję su PJR, sunkėja ir gali būti pavojingi gyvybei, o retais atvejais buvo mirtini.

Pakartotinai pradėtas gydymas abakaviru po pasireiškusios PJR abakavirui lemia greitą simptomų atsinaujinimą per keletą valandų. Toks PJR atsinaujinimas dažniausiai būna sunkesnis nei pirmą kartą pasireiškusi reakcija ir gali apimti gyvybei pavojingą hipotenziją bei mirtį. Panašių reakcijų nedažnai atsirado pakartotinai pradėjus gydymą abakaviru pacientams, kuriems prieš nutraukiant abakaviro vartojimą, buvo stebėtas tik vienas pagrindinis padidėjusio jautrumo simptomas (žr. pirmiau), ir taip pat labai retais atvejais pacientams, kurie buvo pradėti gydyti pakartotinai ir anksčiau nebuvo patyrę PJR simptomų (t. y. anksčiau buvo manoma, kad šie pacientai toleruoja abakavirą).

Pieno rūgšties acidozė

Vartojant nukleozidų analogus, kartais pasitaikydavo mirtinai pavojingų pieno rūgšties acidozės atvejų, paprastai susijusių su sunkia hepatomegalija ir kepenų steatoze (žr. 4.4 skyrių).

### Metaboliniai rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

### Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra sunkus imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į simptomų nesukeliantį arba likusius sąlyginai patogeninius mikroorganizmus. Be to, buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso [*Graves*] ligą ir autoimuninį hepatitą), pasireiškusius imuninės sistemos reaktyvacijos atvejais, vis dėlto tokių sutrikimų atsiradimo laikas labai skiriasi ir jie gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

### Kaulų nekrozė

Yra duomenų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, progresavusi ŽIV liga arba ilgalaikės KARG ekspozicijos atveju. Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

### Vaikų populiacija

Saugumo duomenys, pagrindžiantys dozavimą vieną kartą per parą vaikų populiacijos pacientams, yra gauti iš *ARROW* tyrimo (COL105677), kurio metu 669 ŽIV-1 užsikrėtę vaikų populiacijos tiriamieji (kurių amžius nuo 12 mėnesių iki ≤ 17 metų) vartojo abakavirą ir lamivudiną arba vieną kartą per parą, arba du kartus per parą (žr. 5.1 skyrių). Šioje populiacijoje 104 ŽIV-1 užsikrėtę vaikų populiacijos tiriamieji, kurių kūno masė buvo ne mažesnė kaip 25 kg, vartojo abakaviro ir lamivudino preparatą Kivexa vieną kartą per parą. Papildomų saugumo problemų vaikų populiacijos tiriamiesiems, vartojusiems vaistinį preparatą arba vieną kartą per parą, arba du kartus per parą, palyginti su suaugusiais tiriamaisiais, nebuvo nustatyta.

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

## **4.9 Perdozavimas**

Ūmiai apsinuodijus abakaviru arba lamivudinu, nepastebėta jokių specifinių perdozavimo simptomų ar požymių, išskyrus tuos, kurie išvardyti 4.8 skyriuje.

Perdozavus vaisto, reikia stebėti pacientą, ar neatsirado toksinio poveikio požymių (žr. 4.8 skyrių), ir prireikus taikyti įprastinį palaikomąjį gydymą. Kadangi lamivudinas pašalinamas dializės būdu, perdozavimui gydyti galima taikyti nepertraukiamą hemodializę, bet tai nebuvo tirta. Ar abakavirą galima pašalinti atliekant peritoninę dializę arba hemodializę, nežinoma.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio antivirusiniai vaistiniai preparatai, antivirusiniai vaistiniai preparatai ŽIV infekcijai gydyti, deriniai. ATC kodas – J05AR02.

*Veikimo mechanizmas.* Abakaviras ir lamivudinas yra NATI ir stiprūs selektyvūs ŽIV-1 ir ŽIV-2 (LAV2 ir EHO) replikacijos inhibitoriai. Intraląstelinės kinazės ir abakavirą, ir lamivudiną nuosekliai verčia atitinkamais 5'-trifosfatais (TF), kurie yra veikliosios medžiagos. Lamivudino TF ir karboviro TF (aktyvi abakaviro TF forma) yra ŽIV atvirkštinės transkriptazės (AT) substratai ir konkurenciniai

inhibitoriai. Tačiau pagrindinis antivirusinis poveikis pasireiškia dėl to, kad jų monofosfatai įsijungia į viruso DNR grandinę ir ją nutraukia. Abakaviro ir lamivudino trifosfatams būdingas daug mažesnis afinitetas užkrėstų ląstelių DNR polimerazėms.

Lamivudino nesuderinamumo su kitais antiretrovirusiniais vaistiniaisiais preparatais (tirti vaistiniai preparatai: didanozinas, nevirapinas ir zidovudinas) *in vitro* nepastebėta. Abakaviro, vartojamo kartu su nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI) didanozinu, emtricitabinu, stavudinu, tenofoviru ar zidovudinu, ne nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriumi (NNATI) nevirapinu ar proteazės inhibitoriumi (PI) amprenaviru, antivirusinis aktyvumas ląstelių kultūrose nesumažėjo.

#### Priešvirusinis aktyvumas *in-vitro*

Ir abakaviras, ir lamivudinas slopina laboratorinių ŽIV padermių ir klinikinių izoliatų replikaciją įvairių rūšių ląstelėse, įskaitant transformuotų T ląstelių linijų, iš monocitų/makrofagų išvestų linijų bei pirminių aktyvintų periferinio kraujo limfocitų (PKL) ir monocitų/makrofagų kultūrų ląstelėse. Vaistinio preparato koncentracija, būtina paveikti virusų replikaciją 50 % ( $EC_{50}$ ), arba 50 % slopinamoji koncentracija ( $IC_{50}$ ) buvo skirtinga ir priklausė nuo viruso ir šeimininko ląstelių rūšies.

Vidutinė abakaviro  $EC_{50}$  prieš laboratorines ŽIV-1IIIIB ir ŽIV-1HXB2 padermes buvo 1,4-5,8  $\mu\text{mol}$  ribose. Lamivudino  $EC_{50}$  mediana arba vidutiniai rodmenys prieš laboratorines ŽIV-1 padermes buvo 0,007-2,3  $\mu\text{mol}$  ribose. Vidutinės abakaviro  $EC_{50}$  prieš laboratorines ŽIV-2 padermes (LAV2 ir EHO) buvo 1,57-7,5  $\mu\text{mol}$ , o lamivudino 0,16-0,51  $\mu\text{mol}$  ribose.

Abakaviro  $EC_{50}$  prieš ŽIV-1 grupės M potipį (A-G) buvo 0,002-1,179  $\mu\text{mol}$  ribose, prieš O grupės 0,022-1,21  $\mu\text{mol}$  ribose, o prieš ŽIV-2 izoliatų 0,024-0,49  $\mu\text{mol}$  ribose. Periferinio kraujo mononuklearų ląstelėse lamivudino  $EC_{50}$  prieš ŽIV-1 potipius (A-G) buvo 0,001-0,170  $\mu\text{mol}$  ribose, prieš O grupės 0,030-0,160  $\mu\text{mol}$  ribose, o prieš ŽIV-2 izoliatų 0,002-0,120  $\mu\text{mol}$  ribose.

Anksčiau negydytų tiriamųjų, kuriems nebuvo nustatytas su amino rūgšties pakeitimu susijęs *atsparumas*, pradiniai ŽIV-1 mėginiai buvo įvertinti arba kelių ciklų *Virco Antivirogram*<sup>TM</sup> mėginiu (n = 92, COL40263), arba vieno ciklo *Monogram Biosciences PhenoSense*<sup>TM</sup> mėginiu (n = 138, ESS30009). Nustatytos vidutinės abakaviro  $EC_{50}$  buvo atitinkamai 0,912  $\mu\text{mol}$  (ribos: 0,493-5,017  $\mu\text{mol}$ ) ir 1,26  $\mu\text{mol}$  (ribos: 0,72-1,91  $\mu\text{mol}$ ), ir vidutinės lamivudino  $EC_{50}$  buvo atitinkamai 0,429  $\mu\text{mol}$  (ribos: 0,200-2,007  $\mu\text{mol}$ ) ir 2,38  $\mu\text{mol}$  (1,37-3,68  $\mu\text{mol}$ ).

Fenotipinė klinikinių izoliatų, trijuose tyrimuose išskirtų iš antiretrovirusiniais vaistiniaisiais preparatais negydytų pacientų, kuriems buvo nustatyti M ne B grupės potipio ŽIV-1, organizmo, jautrumo analizė parodė, kad visi virusai buvo visiškai jautrūs ir abakavirui, ir lamivudinui. Viename tyrime buvo išskirti 104 izoliatai, tarp kurių buvo A ir A1 (n = 26), C (n = 1), D (n = 66) potipio virusų, cirkuliuojančių rekombinantinių formų (CRF) AD (n = 9), CD (n = 1) ir tarpusavio rekombinantinių potipių kompleksas cpx (n = 1), antrame tyrime buvo išskirta 18 izoliatų, įskaitant iš Nigerijos G (n = 14) ir CRF AG (n = 4) potipio, trečiame tyrime buvo išskirti šeši izoliatai iš Abidžano (Dramblio kaulo krantas) (n = 4 CRF AG, n = 1 A ir n = 1 nenustatyto potipio).

Iš 37 negydytų pacientų Afrikoje ir Azijoje išskirti ŽIV-1 izoliatai (CRF01 AE, n = 12, CRF02 AG, n = 12, ir C ar CRF AC potipio, n = 13) buvo jautrūs abakavirui ( $IC_{50}$  pokytis kartais < 2,5) ir lamivudinui ( $IC_{50}$  pokytis kartais < 3,0), išskyrus du CRF02 AG izoliatų, kurių jautrumo abakavirui pokytis buvo 2,9 ir 3,4. Buvo tiriamas O grupės izoliatų, išskirtų iš priešvirusiniais vaistiniaisiais preparatais negydytų pacientų organizmo, jautrumas lamivudinui ir jie buvo labai jautrūs.

Abakaviro ir lamivudino derinys parodė priešvirusinį aktyvumą prieš ne B potipio izoliatų ir ŽIV-2 izoliatų, ir priešvirusinis aktyvumas buvo toks pat, kaip prieš B potipio izoliatų.

#### Atsparumas

##### *Atsparumas in vivo*

Abakavirui atsparūs ŽIV-1 izoliatai buvo išskirti *in vitro* iš natūralių ŽIV-1 (HXB2) padermių ir buvo susiję su specifiniais genotipo pokyčiais RT kodono srityje (M184V, K65R, L74V ir Y115 kodonai). Pirmiausia buvo išskirta M184V mutacija, kuri lėmė IC<sub>50</sub> padidėjimą dviem kartais. Toliau didinant vaistinio preparato koncentracijas, išskirta dvigubos RT mutantų 65R/184V ir 74V/184V ar trigubos RT mutantas 74V/115Y/184V. Dvi mutacijos lėmė jautrumo abakavirui pokytį 7-8 kartais, o trijų mutacijų derinys – jautrumo pokytį daugiau kaip 8 kartais. Zidovudinui atspariuose klinikiniuose RTMC izoliatuose irgi buvo aptikta 184V mutacija.

ŽIV-1 atsparumas lamivudinui susijęs su M184I ar, dažniau, su M184V aminorūgšties pokyčiu, įvykusi arti viruso atvirkštinės transkriptazės aktyviosios vietos. Tiriant ŽIV-1 (HXB2) didinant 3TC koncentracijas, nustatytos didelės lamivudinui atsparių virusų koncentracijos (nuo > 100 iki >500 kartų) ir greitai atsirado RT M184I ar V mutacijų. Natūralių HXB2 rūšių IC<sub>50</sub> buvo 0,24-0,6 μmol, o M184V turinčių HXB2 IC<sub>50</sub> > 100-500 μmol.

#### Priešvirusinis gydymas, atsižvelgiant į genotipinį / fenotipinį atsparumą

##### *In vivo atsparumas (negydyti pacientai)*

M184V arba M184I mutacija įvyko ŽIV-1 infekuotiems pacientams, gydomiems lamivudino turinčiais antivirusiniais vaistais.

Pagrindinių klinikinių tyrimų metu daugumai pacientų, kurių priešvirusinis gydymas (kurio sudėtyje buvo abakaviro) buvo nesėkmingas, nebuvo nustatyta su NATI susijusių pokyčių, palyginti su pradiniais duomenimis (45 %), arba įvyko tik M184V arba M184I mutacijos (45 %). Bendras M184V arba M184I dažnis buvo didelis (54 %), o L74V (5 %), K65R (1 %) ir Y115F (1 %) mažesnis (žr. toliau esančioje lentelėje). Nustatyta, kad zidovudino įtraukimas į gydymo schemą sumažino L74V ir K65R, pasireiškiančių naudojant abakavirą, dažnį (su zidovudinu; 0/40, be zidovudino: 15/192, 8 %).

Gydymo schema	Abakaviras+ Combivir <sup>1</sup>	Abakaviras+ lamivudinas+ NNATI	Abakaviras+ lamivudinas+PI (ar PI/ritonaviras)	Iš viso
Asmenų skaičius	282	1094	909	2285
Nesėkmingo antivirusinio gydymo atvejai	43	90	158	306
Genotipų gydymo metu skaičius	40 (100 %)	51 (100 %) <sup>2</sup>	141 (100 %)	232 (100 %)
<b>K65R</b>	0	1 (2 %)	2 (1 %)	3 (1 %)
<b>L74V</b>	0	9 (18 %)	3 (2 %)	12 (5 %)
<b>Y115F</b>	0	2 (4 %)	0	2 (1 %)
<b>M184V/I</b>	34 (85 %)	22 (43 %)	70 (50 %)	126 (54 %)
<b>TAM<sup>3</sup></b>	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1. Combivir yra fiksuotų dozių lamivudino ir zidovudino derinys.
2. Priklauso trys nevirusologinės nesėkmės arba keturios nepatvirtintos virusologinio gydymo nesėkmės.
3. Asmenų skaičius, kuriems nustatyta  $\geq 1$  timidino analogo mutacija (TAM).

TAM galėtų pasireikšti tada, kai timidino analogai yra susiję su abakaviru. Šešių klinikinių tyrimų metaanalizė parodė, kad TAM nepasireiškė naudojant gydymo schemas, kuriose buvo abakaviras be zidovudino (0/127), tačiau pasireiškė taikant gydymo schemas, kuriose buvo abakaviras ir timidino analogas zidovudinas (22/86, 26 %).

##### *Atsparumas in vivo (gydyti pacientai)*

ŽIV-1 infekuotiems pacientams, gydomiems lamivudino turinčiais antivirusiniais vaistais, įvyko M184V arba M184I mutacijos ir atsirado didelio laipsnio atsparumas lamivudinui. *In vitro* tyrimų duomenys leidžia daryti išvadą, kad tęsiant gydymą lamivudinu antiretrovirusiniu režimu, nepaisant M184V atsiradimo gali išlikti antiretrovirusinis poveikis (matyt, dėl susilpninto viruso pajėgumo). Šių duomenų klinikinė reikšmė nenustatyta, nes klinikinių duomenų yra labai nedaug, todėl negalima daryti kokių nors patikimų išvadų. Bet koku atveju visada geriau pradėti gydymą veiksmingais NRTI, o ne tęsti gydymą lamivudinu. Todėl tęsti gydymą lamivudinu, nepaisant M184V mutacijos atsiradimo, galima tik tuo atveju, jei nėra jokios galimybės gydyti kitais aktyviais NRTI.

Kliniškai reikšmingai sumažėjęs jautrumas abakavirui nustatytas iš virusų, išskirtų iš tų pacientų, kurių organizme virusų replikacija vyko nekontroliuojamai ir kurie anksčiau buvo gydomi bei yra atsparūs kitiems nukleozidų inhibitoriams. Atliekant penkis klinikinius tyrimus, kurių metu gydymui sustiprinti buvo papildomai skirta ABC, 166 asmenų metaanalizė parodė, kad 123 (74 %) įvyko M184V/I, 50 (30 %) įvyko T215Y/F, 45 (27 %) įvyko M41L, 30 (18 %) įvyko K70R ir 25 (15 %) įvyko D67N mutacija. K65R nebuvo, o L74V ir Y115F pasitaikė nedažnai ( $\leq 3$  %). Prognozuojamo genotipo logistinės regresijos modeliavimas (koreguota pagal pradinį plazmos ŽIV-1RNR [vRNR], CD4+ ląstelių skaičių, ankstesnio antivirusinio gydymo trukmę ir gydymo ciklą skaičių) parodė, kad įvykusios 3 ir daugiau atsparumo mutacijų, susijusių su NATI, turėjo ryšį su sumažėjusiu atsaku į gydymą 4-ą savaitę ( $p = 0,015$ ) arba 4 ir daugiau mutacijų – 24-ą savaitę ( $p \leq 0,012$ ). Be to, amino rūgšties įterpimas 69-oje vietoje arba Q151M mutacija, kuri paprastai randama kartu su A62V, V75I, F77L ir Y116F, sukelia didelio laipsnio atsparumą abakavirui.

Pradinė atvirkštinės transkriptazės mutacija	4-a savaitė (n=166)		
	n	Vidutinis vRNR pokytis (log <sub>10</sub> c/ml)	Procentinė dalis < 400 kopijų/ml vRNR
Nėra	15	-0,96	40 %
Tik M184V	75	-0,74	64 %
Bet kuri viena NRTI mutacija	82	-0,72	65 %
Bet kurios dvi NRTI mutacijos	22	-0,82	32 %
Bet kurios trys NRTI mutacijos	19	-0,30	5 %
Keturios ir daugiau NRTI mutacijos	28	-0,07	11 %

#### *Fenotipinis atsparumas ir kryžminis atsparumas*

Fenotipinis atsparumas abakavirui atsiranda esant M184V kartu su mažiausiai viena abakaviro selektyvia mutacija arba M184V kartu su keliomis TAM. Fenotipinis kryžminis atsparumas kitiems NATI, esant tik vienai M184V mutacijai, yra ribotas. Zidovudinas, didanozidas, stavudinas, abakaviras ir tenofoviras išlaiko savo antiretrovirusinį poveikį tokiems ŽIV-1 variantams. Tačiau M184V kartu su K65R iš tiesų padidina kryžminį atsparumą tarp abakaviro, tenofoviro, didanozino ir lamivudino; M184V kartu su L74V padidina kryžminį atsparumą tarp abakaviro, didanozino ir lamivudino; o M184V kartu su Y115F padidina kryžminį atsparumą tarp abakaviro ir lamivudino. Lengvai prieinami genotipinio vaistinių preparatų atsparumo algoritmai ir prekyboje esantys jautrumo testai leido nustatyti sumažėjusio jautrumo abakavirui ir lamivudinui, kaip atskiriems vaistiniams preparatams, ribas, pagal kurias galima numatyti jautrumą, ypač jautrumą ir atsparumą tiesiogiai išmatavus arba apskaičiavus ŽIV-1 atsparumo fenotipą pagal virusų genotipą. Lamivudiną ir abakavirą galima tinkamai vartoti, vadovaujantis šiais esamais atsparumo algoritmais.

Kryžminis atsparumas tarp abakaviro ar lamivudino ir kitų klasių antiretrovirusinių vaistų, pvz., proteazės inhibitorių (PI) arba nenukleozidinių atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NNATI), yra mažai tikėtinas.



### Klinikinė patirtis

Abakaviro ir lamivudino derinio vartojimo pagal dozavimo vieną kartą per parą planą klinikinė patirtis remiasi keturiais tyrimais, kuriuose dalyvavo anksčiau negydyti tiriamieji (CNA30021, EPZ104057 (*HEAT* tyrimas), ACTG5202 ir CNA109586 (*ASSERT* tyrimas)), ir dviem tyrimais, kuriuose dalyvavo jau gydyti tiriamieji (CAL30001 ir ESS30008).

### Negydyti pacientai

Vieną kartą per parą skiriamo abakaviro ir lamivudino derinio vartojimą patvirtina 48 savaites trukęs daugiacentris dvigubai aklas kontroliuojamas tyrimas (CNA30021), kuriame dalyvavo 770 ŽIV infekuotų, anksčiau negydytų suaugusiųjų. Tai buvo daugiausia simptomų neturintys ŽIV infekuoti pacientai (CDC A stadija). Atsitiktine tvarka jie buvo suskirstyti į dvi grupes: vieniems skirta abakaviro (ABK) po 600 mg vieną kartą per parą, kitiems – po 300 mg du kartus per parą; visi papildomai gavo po 300 mg lamivudino vieną kartą per parą ir po 600 mg efavireno vieną kartą per parą. Rezultatai apibendrinti pagal pogrupius toliau pateiktoje lentelėje.

**CNA30021 tyrimo veiksmingumo vertinamoji baigtis 48-tą savaitę pagal pradinės ŽIV-1 RNR ir CD4 kategorijas (numatyti gydyti (*ITT*) anksčiau negydyti *TLOVR ART* tiriamieji).**

	<b>ABC kiekvieną parą +3TC+EFV (n=384)</b>	<b>ABC du kartus per parą +3TC+EFV (n=386)</b>
<b><i>ITT-E</i> populiacija <i>TLOVR</i> analizė</b>	Tiriamųjų, kuriems nustatyta ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml, dalis	
<b>Visi tiriamieji</b>	253/384 (66%)	261/386 (68%)
<b>Pradinė RNR kategorija &lt; 100 000 kopijų/ml</b>	141/217 (65%)	145/217 (67%)
<b>Pradinė RNR kategorija &gt;= 100 000 kopijų/ml</b>	112/167 (67%)	116/169 (69%)
<b>Pradinė CD4 kategorija &lt; 50</b>	3/6 (50%)	4/6 (67%)
<b>Pradinė CD4 kategorija 50-100</b>	21/40 (53%)	23/37 (62%)
<b>Pradinė CD4 kategorija 101-200</b>	57/85 (67%)	43/67 (64%)
<b>Pradinė CD4 kategorija 201-350</b>	101/143 (71%)	114/170 (67%)
<b>Pradinė CD4 kategorija &gt;350</b>	71/109 (65%)	76/105 (72%)
<b>ŽIV RNR &gt; 1 log sumažėjimas arba &lt; 50 kopijų/ml Visi pacientai</b>	372/384 (97%)	373/386 (97%)

Panašūs klinikiniai rezultatai (atskaitos taškas gydymo skirtumui vertinti – 1,7, 95 % PI -8,4; 4,9) gauti gydant abiem režimais. Vertinant šiuos rodiklius, kai patikimumas yra 95 %, galima daryti išvadą, kad kai dozuojama 2 kartus per parą, tikrasis skirtumas yra ne didesnis kaip 8,4 %. Šis galimas skirtumas yra pakankamai mažas, kad būtų galima daryti bendrą išvadą apie abakaviro vartojimo du kartus per parą pranašumą prieš vartojimą vieną kartą per parą.

Abiejuose gydymo grupėse buvo nedidelis, panašus kaip visur, virusologinio gydymo nesėkmės (virusų > 50 kopijų mililitre) dažnis: ABK skiriant vieną kartą per parą – 10 %, skiriant du kartus per parą – 8 %. Atlikus nedidelio skaičiaus mėginių genotipo analizę, nustatyta, kad abakaviro skiriant vieną kartą per parą, su NATI susijusių mutacijų pasitaiko dažniau nei vaistą skiriant du kartus per parą. Kadangi šio tyrimo duomenys yra riboti, tvirtų išvadų daryti negalima.

Kai kurių palyginamųjų Kivexa tyrimų duomenys yra prieštaringi (pvz., *HEAT*, *ACTG5202* ir *ASSERT*):

EPZ104057 (*HEAT* tyrimas) atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamojo per 96 savaites keliuose centruose dvigubai aklu būdu atlikto tyrimo svarbiausias tikslas buvo įvertinti santykinį gydymo abakaviru/lamivudinu (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) ir tenofoviru/emtricitabinu (TDF/FTC, 300 mg/200 mg) veiksmingumą, kiekvienu atveju ŽIV užsikrėtę anksčiau negydyti suaugusieji vartojo vaistinius preparatus vieną kartą per parą kartu su lopinaviru/ritonaviru (LPV/r, 800 mg/200 mg). Pirminės veiksmingumo analizės, atlikta 48-tą tyrimo savaitę, metu ir tyrimą tęsiant iki 96 savaitių pranašumo nenustatyta. Toliau pateikta tyrimo duomenų suvestinė.

**Virusologinis atsakas, vertintas pagal ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml  
ITT (angl., intention to treat – numatytų gydyti pacientų) gydyta populiacija, įskaitant M=F pakeitimą**

Virusologinis atsakas	ABC/3TC +LPV/r (n = 343)		TDF/FTC + LPV/r (n = 345)	
	48-ta savaitė	96-ta savaitė	48-ta savaitė	96-ta savaitė
<b>Bendrasis atsakas (sluoksniuojant pagal prieš pradedant tyrimą nustatytą ŽIV-1 RNR)</b>	231/343 (68%)	205/343 (60%)	232/345 (67%)	200/345 (58%)
<b>Atsakas, kai prieš pradedant tyrimą nustatyta ŽIV-1 RNR &lt; 100 000 kopijų/ml</b>	134/188 (71%)	118/188 (63%)	141/205 (69%)	119/205 (58%)
<b>Atsakas, kai prieš pradedant tyrimą nustatyta ŽIV-1 RNR ≥ 100 000 kopijų/ml</b>	97/155 (63%)	87/155 (56%)	91/140 (65%)	81/140 (58%)

Taikant abu gydymo planus, nustatytas panašus virusologinis atsakas (gydymo skirtumo 48-tą savaitę taškinis įvertinimas: 0,39 %, 95 % PI: -6,63, 7,40).

ACTG 5202 atsitiktinių imčių atviru būdu daugelyje centrų atlikto palyginamojo tyrimo metu ŽIV užsikrėtę anksčiau negydyti pacientai dvigubai aklu būdu vartojo abakavirą/lamivudiną arba emtricitabiną/tenofovirą ir kartu atviru būdu vartojo efavirenzą arba atazanavirą/ritonavirą. Pacientai buvo suskirstyti į grupes pagal pradinės patikros metu nustatytą ŽIV-1 RNR plazmoje < 100 000 ar ≥ 100 000 kopijų/ml.

Tarpinė ACTG 5202 tyrimo duomenų analizė parodė, kad gydymas abakaviru/lamivudinu susijęs su statistiškai reikšmingai didesne virusologinio nepakankamumo (apibūdinamo virusų kiekiu > 1 000 kopijų/ml 16-tą savaitę ar vėliau ir iki 24 savaitės arba ŽIV-RNR koncentracija > 200 kopijų/ml 24-tą savaitę ar vėliau) rizika, palyginti su gydymu emtricitabinu/tenofoviru tiriamiesiems, kuriems pirminės patikros metu buvo nustatyta ≥ 100 000 kopijų/ml (nustatyta santykinė rizika: 2,33, 95 % PI: 1,46, 3,72, p = 0,0003). Saugumo duomenų stebėjimo taryba (angl., *the Data Safety Monitoring Board [DSMB]*) rekomendavo dėl pastebėtų veiksmingumo skirtumų apgalvotai keisti gydymą visiems asmenims, kurių organizme buvo didelis virusų kiekis. Tiriamieji, kurių organizme virusų kiekis buvo mažas, ir toliau buvo tiriami ir gydomi aklu būdu.

Tiriamųjų, kurių organizme virusų kiekis buvo mažas, tyrimo duomenų analizė pastebimų gydymo planų, kurių pagrindą sudarė nukleozidai, skirtumų tarp pacientų, kuriems 96-tą savaitę nebuvo virusologinio gydymo nepakankamumo, neparodė. Rezultatai pateikti toliau.

- 88,3 %, vartojant ABC/3TC, palyginti su 90,3 %, vartojant TDF/FTC, kartu su trečiu vaistiniu preparatu atazanaviru/ritonaviru, gydymo skirtumas -2,0 % (95 % PI -7,5%, 3,4%),

- 87,4 %, vartojant ABC/3TC, palyginti su 89,2 %, vartojant TDF/FTC, kartu su trečiu vaistiniu preparatu efavirenzu, gydymo skirtumas -1,8 % (95 % PI -7,5 %, 3,9 %).

CNA109586 (ASSERT tyrimas) daugelyje centrų atviru būdu atliktame atsitiktinių imčių gydymo abacaviru/lamivudinu (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) ir tenofoviru/emtricitabinu (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), kiekvienu atveju vaistinius preparatus vartojant vieną kartą per parą kartu su efavirenzu (EFV, 600 mg), tyrime dalyvavo ART negydyti ŽIV-1 užsikrėtę suaugusieji, kurių organizme neaptikta HLA-B\*5701. Virusologinių duomenų suvestinė pateikta toliau esančioje lentelėje.

**Virusologinis atsakas 48-tą savaitę gydytoje ITT pacientų, kurių organizme buvo < 50 kopijų/ml, populiacijoje LIVA**

	<b>ABC/3TC + EFV (n =192)</b>	<b>TDF/FTC + EFV (n =193)</b>
<b>Bendras atsakas (suskirstant pagal prieš pradedant tyrimą nustatytą ŽIV-1 RNR)</b>	114/192 (59%)	137/193 (71%)
<b>Atsakas, kai prieš pradedant tyrimą nustatyta ŽIV-1 RNR &lt; 100 000 kopijų/ml</b>	61/95 (64%)	62/83 (75%)
<b>Atsakas, kai prieš pradedant tyrimą nustatyta ŽIV-1 RNR ≥ 100 000 kopijų/ml</b>	53/97 (55%)	75/110 (68%)

48-tą savaitę mažesnis virusologinio atsako dažnis nustatytas ABC/3TC grupėje, palyginti su TDF/FTC grupe (gydymo skirtumo įvertinimo momentu: 11,6 %, 95 % PI: 2,2, 21,1).

Gydyti pacientai

Dviejų tyrimų (CAL30001 ir ESS30008) duomenys rodo, kad vieną kartą per parą vartojamo Kivexa virusologinis veiksmingumas gydant jau gydytus pacientus yra panašus į 300 mg abakaviro, vartojamo du kartus per parą, kartu su 300 mg lamivudino vieną kartą per parą arba 150 mg lamivudino du kartus per parą.

CAL30001 tyrimo metu 182 pacientai, anksčiau nesėkmingai gydyti, atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į dvi grupes: vieniems skirta Kivexa vieną kartą per parą, kitiems – po 300 mg abakaviro du kartus per parą su 300 mg lamivudino vieną kartą per parą; visiems papildomai skirta tenofoviru PI arba NNATI. Gydymas truko 48 savaites. Buvo nustatytas panašus ŽIV-1 RNR sumažėjimas, matuojant plotą po kreive ir atimant pradinį rodmenis, tai rodo, kad gydymas Kivexa grupėje buvo neprastesnis už gydymą abakaviro vartojimo kartu su lamivudinu du kartus per parą grupėje (AAUCMB, atitinkamai -1,65 log<sub>10</sub> kopijų/ml, palyginti su -1,83 log<sub>10</sub> kopijų/ml, 95 % PI -0,13; 0,38)). Santykis pacientų, kuriems ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml (50 %, palyginti su 47 %) ir < 400 kopijų/ml (54 %, palyginti su 57 %) 48-tą savaitę, taip pat buvo panašus abiejose grupėse (ketinamų gydyti populiacijoje). Kadangi abiejose grupėse tyrime dalyvavo tik saikingai gydyti ligoniai, turintys nevienodą pradinį virusų kiekį, šiuos rezultatus reikėtų interpretuoti atsargiai.

ESS30008 tyrimo metu 260 pacientų, kuriems virusų slopinimas pasiektas skiriant du kartus per parą po 300 mg abakaviro ir 150 mg lamivudino bei PI arba NNATI, atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į dvi grupes: vieni toliau buvo gydomi šiuo režimu, kitiems 48 savaites skirta Kivexa kartu su PI arba NNATI. Rezultatai 48-tą savaitę parodė, kad Kivexa gydomos grupės virusologiniai rezultatai panašūs (ne prastesni) (remtasi santykiu asmenų, kurių ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml (atitinkamai 95 % ir 85 %, 95 % PI -2,7; 13,5)), palyginti su grupės, gydomos abakaviru ir lamivudinu, rezultatais.

RTT nenustatė genotipinio jautrumo skalės (GJS) abakaviro/lamivudino deriniui. Lentelėje pateikti anksčiau gydytų pacientų, kurių ŽIV-RNR < 50 kopijų/ml 48-tą savaitę, dalies CAL30001 tyrime duomenys pagal genotipinio jautrumo skalę taikant optimalų pagrindinį gydymą (OPG). Buvo įvertinta pagrindinių IAS-USA nustatytų mutacijų abakavirui ar lamivudinui ir multi-NATI atsparumo mutacijų, susijusių su pradinių mutacijų skaičiumi, įtaka atsakui. GJS gauta pagal *Monogram* pranešimus apie jautrius virusus, įvertintus 1-4 balais, atsižvelgiant į pagal planą vartojamų vaistinių preparatų kiekį, ir virusus, kurių jautrumas yra sumažėjęs, įvertintus 0 balų. Pagal genotipinio jautrumo skalę gydymo pradžioje buvo įvertinti ne visi pacientai. Panašiai daliai pacientų abakaviro vartojimo vieną kartą per parą arba du kartus per parą CAL30001 tyrime grupėse GJS balai buvo < 2 arba ≥ 2 ir 48-tą savaitę nustatytas sėkmingas slopinimas iki < 50 kopijų/ml.

**CAL30001 tyrimo pacientų dalis, kuriems 48-tą savaitę nustatyta < 50 kopijų/ml pagal genotipinio jautrumo skalę taikant OPG, ir pradinių mutacijų kiekis**

	ABC/3TC FDC kiekvieną parą (n=94)				ABC du kartus per parą +3TC kiekvieną parą (n=88)
	Pradinių mutacijų kiekis <sup>1</sup>				
Genotipinio JS taikant OBT	Visi	0-1	2-5	6+	Visi
≤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%)
Nežinomas	8/14 (57%)	6/14 (43%)	2/14 (14%)	0	2/6 (33%)
Visi	47/94 (50%)	30/94 (32%)	17/94 (18%)	0	41/88 (47%)

<sup>1</sup> IAS-USA nustatytos pagrindinės mutacijos abakavirui ar lamivudinui ir su multi-NATI atsparumu susijusios mutacijos.

CNA109586 (*ASSERT*) ir CNA30021 tyrimuose su anksčiau negydytais pacientais gauti genotipiniai duomenys tik apie pacientų pogrupį stebėjimo metu arba prieš pradėdant tyrimą ir tuos pacientus, kurie atitiko virusologinio gydymo nepakankamumo kriterijus. Dalies pacientų pogrupio duomenys, gauti CNA30021 tyrimo metu, pateikti toliau esančioje lentelėje, bet juos vertinti reikia atsargiai. Jautrumo vaistiniam preparatui balai nustatyti kiekvienam pacientų virusų genotipui, naudojant ANRS 2009 ŽIV-1 genotipinio atsparumo vaistiniam preparatui algoritmą. Kiekvienas vaistinis preparatas, kuriam buvo nustatytas jautrumas, gydymo plane įvertintas 1 balu, o vaistinis preparatas, kuriam pagal ANRS algoritmą buvo numatytas atsparumas, įvertintas 0.

**CAL30021 tyrimo pacientų dalis, kuriems 48-tą savaitę nustatyta < 50 kopijų/ml pagal genotipinio jautrumo skalę taikant OPG, ir pradinių mutacijų kiekis**

	ABC kiekvieną parą + 3TC kiekvieną parą + EFV kiekvieną parą (n=384) Pradinių mutacijų kiekis <sup>1</sup>				ABC du kartus per parą+ 3TC kiekvieną parą + EFV kiekvieną parą (n=386)
<b>Genotipinio JS taikant OPG</b>	Visi	0-1	2-5	6+	Visi
<b>≤2</b>	2/6 (33%)	2/6 (33%)	0	0	3/6 (50%)
<b>&gt;2</b>	58/119 (49%)	57/119 (48%)	1/119 (<1%)	0	57/114 (50%)
<b>Visi</b>	60/125 (48%)	59/125 (47%)	1/125 (<1%)	0	60/120 (50%)

<sup>1</sup>IAS-USA (2009 m. gruodis) nustatytos pagrindinės mutacijos abakavirui ar lamivudinui.

### *Vaikų populiacija*

Gydymo planų palyginimas, įskaitant abakaviro ir lamivudino dozavimo vieną kartą per parą palyginimą su dozavimu du kartus per parą, buvo atliktas keliuose centruose vykdyto atsitiktinių imčių kontroliuojamojo tyrimo su ŽIV užsikrėtusiais vaikų populiacijos tiriamaisiais, metu.

1 206 vaikų populiacijos tiriamieji nuo 3 mėnesių iki 17 metų buvo priimti dalyvauti *ARROW* tyrime (COL105677) ir vartojo vaistinį preparatą pagal dozavimo, atsižvelgiant į kūno masę, rekomendacijas, nurodytas Pasaulinės sveikatos organizacijos gydymo gairėse (Kūdikių ir vaikų ŽIV infekcijos antiretrovirusinis gydymas, 2006). Po 36 savaičių gydymo, kurio metu abakaviras ir lamivudinas buvo vartoti du kartus per parą, 669 kriterijus atitinkantiems tiriamiesiems atsitiktiniu būdu buvo paskirta arba toliau vartoti abakavirą ir lamivudiną du kartus per parą, arba vieną kartą per parą ne trumpiau kaip papildomas 96 savaites. Šioje populiacijoje 104 ŽIV-1 užsikrėtę vaikų populiacijos tiriamieji, kurių kūno masė buvo ne mažesnė kaip 25 kg, vartojo 600 mg abakaviro ir 300 mg lamivudino preparatą Kivexa vieną kartą per parą, ekspozicijos trukmės mediana 596 paros.

Remiantis šių 669 į tyrimą atsitiktiniu būdu atrinktų tiriamųjų (nuo 12 mėnesių iki ≤ 17 metų) duomenimis, buvo parodyta, kad atsižvelgiant į iš anksto numatytą neblogesnę nei -12 % ribą, gydymo abakaviru / lamivudinu vieną kartą per parą grupėje poveikis buvo neblogesnis už poveikį vaistinio preparato vartojimo du kartus per parą grupėje, įvertinus pirminės vertinamosios baigties < 80 kopijų/ml 48-ąją savaitę ir taip pat 96-ąją savaitę (antrinė vertinamoji baigtis) bei visus kitus tirtus ribinius rodmenis (< 200 kopijų/ml, < 400 kopijų/ml, < 1 000 kopijų/ml), kurie visi pateko į šias neblogesnio vertinimo ribas. Pogrupių duomenų heterogeniškumo vartojant vaistinį preparatą vieną kartą per parą, palyginti su vartojimu du kartus per parą, analizė parodė, kad lytis, amžius arba virusų kiekis prieš atsitiktinę atranką neturi reikšmingos įtakos rodmenims. Išvados patvirtina, kad vaistinio preparato poveikis yra neblogesnis, nepriklausomai nuo analizės metodo.

Virusų slopinimas buvo panašus 104 pacientų, vartojusių Kivexa, įskaitant vieną, kurio kūno masė buvo tarp 40 kg ir 25 kg, organizmuose.

### **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Įrodyta, kad fiksuotų dozių abakaviro/lamivudino derinio (FDD) tabletės yra biologiškai ekvivalentiškos atskirai vartojamiems lamivudinui ir abakavirui. Tai įrodyta vienos dozės trigubai kryžminiu tyrimu, kuriame FDD (nevalgius) biologinis ekvivalentiškumas sveikiems savanoriams (n = 30) lygintas su abakaviro, vartojamo 2 kartus po 300 mg, lamivudino, vartojamo 2 kartus po 150 mg (nevalgius) ir FDD, vartojamo su riebiu maistu, biologiniu ekvivalentiškumu. Nevalgius nebuvo reikšmingų absorbcijos skirtumų (kiekvienam komponentui matuotas plotas po koncentracijos plazmoje - laiko kreivė (AUC) ir didžiausia koncentracija (C<sub>max</sub>)). Be to, kliniškai

reikšmingos maisto įtakos, FDD vartojant nevalgius arba po valgio, nenustatyta. Šie rezultatai rodo, kad FDD galima vartoti tiek nevalgius, tiek su maistu. Lamivudino ir abakaviro farmakokinetinės savybės aprašytos toliau.

### Absorbicija

Išgertas lamivudinas ir abakaviras lengvai ir greitai rezorbuojami iš virškinimo trakto. Absoliutus išgerto abakaviro biologinis prieinamumas suaugusiesiems yra 83 %, lamivudino – 80 – 85 %. Vidutinis laikas, per kurį susidaro didžiausia koncentracija plazmoje ( $t_{max}$ ), abakaviro yra apie 1,5 valandos, lamivudino – apie 1 valandą. Išgėrus vienkartinę 600 mg abakaviro dozę, vidutinė (CV)  $C_{max}$  yra 4,26  $\mu\text{g/ml}$  (28 %), o vidutinis (CV)  $AUC_{\infty}$  – 11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$  (21 %). Septynias paras vartojant po 300 mg lamivudino vieną kartą per parą, vidutinė (CV) pastovi  $C_{max}$  yra 2,04  $\mu\text{g/ml}$  (26 %), o vidutinis (CV)  $AUC_{24}$  yra 8,87  $\mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$  (21 %).

### Pasiskirstymas

Leidžiant vaistus į veną, nustatyta, kad abakaviro vidutinis tariamas pasiskirstymo tūris yra 0,8 l/kg, lamivudino – 1,3 l/kg. Tyrimai *in vitro* rodo, kad abakaviras, jei jo koncentracija terapinė, su žmogaus plazmos baltymais jungiasi silpnai arba vidutiniškai (apie 49 %). Vartojant terapines lamivudino dozes, tarp jų ir vaisto koncentracijos kraujyje yra tiesinė priklausomybė. Tik nedidelė lamivudino dalis su plazmos baltymais susijungia *in vitro* (< 36 %). Visa tai rodo, kad šių preparatų sąveika su kitais vaistais, išstumiant juos iš junginių su plazmos baltymais, mažai tikėtina.

Nustatyta, kad abakaviras ir lamivudinas prasiskverbia į centrinę nervų sistemą (CNS) ir patenka į cerebrospinalinį likvorą. Tyrimai parodė, kad abakaviro AUC santykis likvoro ir plazmoje yra 30 – 44 %. Pastebėta didžiausia koncentracija buvo 9 kartus didesnė už abakaviro  $IC_{50}$  (0,08  $\mu\text{g/ml}$  arba 0,26  $\mu\text{mol}$ ), abakaviro vartojant po 600 mg du kartus per parą.

Vidutinis lamivudino koncentracijos likvoro ir kraujyje santykis, po vaisto išgėrimo praėjus 2-4 val., buvo apie 12 %. Nežinoma, kaip giliai lamivudinas prasiskverbia į CNS ir kokios tai turi reikšmės jo gydomajam poveikiui.

### Biotransformacija

Abakaviras daugiausia metabolizuojamas kepenyse ir tik apie 2 % suvartotos jo dozės išsiskiria per inkstus nepakitusiu pavidalu. Metabolizmas žmogaus organizme daugiausia vyksta veikiant alkoholio dehidrogenazei ir jungiantis su gliukuronu; dėl to susidaro 5'-karboksirūgštis ir 5'-gliukuronidas. Šie junginiai sudaro apie 66 % paskirtos dozės ir yra išskiriami su šlapimu.

Metabolizuojama tik nedidelė dalis lamivudino. Šis vaistas daugiausia išskiriamas nepakitęs per inkstus. Lamivudino metabolinė sąveika su kitais vaistais mažai tikėtina, nes jis mažai biotransformuojamas kepenyse (5-10 %).

### Eliminacija

Vidutinis abakaviro pusinės eliminacijos laikas yra apie 1,5 valandos. Ilgą laiką vartojant po 300 mg abakaviro du kartus per parą, didesnės jo kumuliacijos nepastebėta. Abakaviro šalinimas vyksta, metabolizuojant jį kepenyse ir šalinant metabolitus daugiausia su šlapimu. Nepakitęs abakaviras ir jo metabolitai, šalinami su šlapimu, sudaro apie 83 % suvartotos jo dozės. Likusi dalis pašalinama su išmatomis.

Nustatyta, kad lamivudino pusinės eliminacijos laikas yra 5-7 valandos. Vidutinis bendras lamivudino klirensas yra maždaug 0,32 l/val./kg, o jo didžiąją dalį (> 70 %) sudaro inkstų klirensas, dalyvaujant organinei katijonų pernešimo sistemai. Tiriant pacientus, sergančius inkstų funkcijos sutrikimu, nustatyta, kad inkstų funkcijos sutrikimas veikia lamivudino eliminaciją Kivexa nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra < 50 ml/min., nes neįmanoma tinkamai keisti dozės (žr. 4.2 skyrių).

## Intraląstelinė farmakokinetika

Tiriant 20 ŽIV infekuotų pacientų, vartojančių po 300 mg abakaviro du kartus per parą, prieš 24 valandų tyrimo mėginių ėmimo laikotarpį jiems buvo duota išgerti tik viena 300 mg dozė. Nustatytas geometrinis vidutinis galutinis intraląstelinio karboviro TF pastovus pusinės eliminacijos laikas buvo 20,6 valandos, lyginant su abakaviro geometriniu vidutiniu pusinės eliminacijos laiku plazmoje – 2,6 valandos. Kryžminio tyrimo su 27 ŽIV infekuotais pacientais metu nustatyta, kad intraląstelinė karboviro-TP ekspozicija buvo didesnė skiriant abakavirą po 600 mg vieną kartą per parą ( $AUC_{24,ss} + 32\%$ ,  $C_{max24,ss} + 99\%$  ir  $C_{trough} + 18\%$ ) negu skiriant jį po 300 mg du kartus per parą. Pacientams, kurie vartoja po 300 mg lamivudino vieną kartą per parą, galutinis intraląstelinis lamivudino TF pusinės eliminacijos laikas pailgėjo iki 16 – 19 valandų, palyginti su lamivudino pusinės eliminacijos laiku plazmoje – nuo 5 iki 7 valandų. Kryžminio tyrimo su 60 sveikų savanorių metu nustatyta, kad intraląstelinės lamivudino-TP farmakokinetikos parametrai buvo panašūs ( $AUC_{24,ss}$  and  $C_{max24,ss}$ ) ar mažesni ( $C_{trough} - 24\%$ ) skiriant lamivudiną po 300 mg vieną kartą per parą negu skiriant jį po 150 mg du kartus per parą. Apskritai šie duomenys patvirtina lamivudino 300 mg ir abakaviro 600 mg skyrimą vieną kartą per parą ŽIV infekuotiems pacientams. Be to, šio derinio, skiriamo vieną kartą per parą, efektyvumas ir saugumas įrodytas pagrindiniame klinikiniam tyrimo (CNA30021, žr. “Klinikinė patirtis”).

## Ypatingų populiacijų pacientai

### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Turimi tik atskiri abakaviro ir lamivudino farmakokinetikos duomenys.

Abakaviras daugiausia metabolizuojamas kepenyse. Jo farmakokinetika tirta pacientų, kurių kepenų funkcija buvo nesmarkiai sutrikusi (5-6 balai pagal Child-Pugh skalę) ir kurie pavartojo 600 mg vienkartinę dozę, organizme; AUC mediana (ribos) buvo 24,1 (nuo 10,4 iki 54,8)  $\mu\text{g}\cdot\text{val.}/\text{ml}$ . Tyrimo rezultatai rodo, kad plotas po abakaviro koncentracijos kreive yra vidutiniškai 1,89 karto [1,32; 2,70] didesnis (90% PI), o pusinės eliminacijos laikas – 1,58 [1,22; 2,04] karto didesnis. Dėl žymaus abakaviro ekspozicijos nepastovumo nėra galutinių rekomendacijų, kiek sumažinti jo dozę pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi nesmarkiai.

Duomenys, gauti ištyrus pacientus, kurių kepenų funkcija buvo vidutiniškai ir smarkiai sutrikusi, parodė, kad kepenų funkcijos sutrikimas lamivudino farmakokinetikos žymiai neveikia.

Remiantis duomenimis, gautais iš tyrimų su abakaviru, Kivexa nerekomenduojamas pacientams, sergantiems vidutiniu ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu.

### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Turimi tik atskiri abakaviro ir lamivudino farmakokinetikos duomenys. Abakaviras daugiausia metabolizuojamas kepenyse, tik 2 % nepakitusio vaisto išsiskiria su šlapimu. Paskutine inkstų ligos stadija sergančių pacientų organizme abakaviro farmakokinetika panaši į žmonių, kurių inkstų funkcija normali. Lamivudino tyrimai parodė, kad koncentracija plazmoje (AUC) padidėja dėl sumažėjusio klirensu tiems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi. Kivexa nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra  $< 50 \text{ ml}/\text{min.}$ , nes neįmanoma tinkamai keisti dozės.

### *Senyvi žmonės*

Vyresnių kaip 65 metų žmonių organizme farmakokinetika netirta.

### *Vaikai*

Vartojant geriamąsias formas vaikams, abakaviras yra greitai ir gerai absorbuojamas. Farmakokinetikos tyrimai su vaikais parodė, kad vartojant geriamojo tirpalo ir tablečių formas vieną kartą per parą, pasiekiamas lygiavertis  $AUC_{24}$ , kaip ir tokią pat vaistinio preparato paros dozę

suvartojant per du kartus per parą.

Absoliutus biologinis lamivudino prieinamumas (maždaug 58-66 %) buvo mažesnis ir labiau kito jaunesnių kaip 12 metų vaikų populiacijos pacientų organizmuose. Vis dėlto, tablečių formos farmakokinetikos vaikų populiacijoje tyrimai parodė, kad vartojant vaistinį preparatą vieną kartą per parą, pasiekiamas lygiavertis AUC<sub>24</sub>, kaip ir tokią pat vaistinio preparato paros dozę suvartojant per du kartus per parą.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Išskyrus neigiamą *in vivo* žiurkių mikrobranduolių testą, ikiklinikinių duomenų apie kartu vartojamą abakaviro ir lamivudino poveikį gyvūnams nėra.

#### Mutageninis ir kancerogeninis poveikis

Nei abakaviras, nei lamivudinas neturi mutageninio poveikio bakterijoms, tačiau kaip ir kiti nukleozidų analogai, jie slopina DNR replikaciją žinduolių ląstelėse *in vitro* (pvz., atliekant žiurkių limfomos mėginį). Šie duomenys atitinka žinomą kitų nukleozidų analogų poveikį. *In vivo* žiurkių mikrobranduolių testas su abakaviro ir lamivudino deriniu buvo neigiamas.

*In vivo* tyrimų duomenimis, lamivudino dozės, nuo kurių šio vaisto koncentracija plazmoje būna 40-50 kartų didesnė nei gydomiems pacientams, toksinio poveikio genams nesukelia. Tiek *in vitro*, tiek *in vivo* didelės bandomosios abakaviro koncentracijos nedaug pažeidžia chromosomas.

Abakaviro ir lamivudino derinio kancerogeninis poveikis netirtas. Peles ir žiurkes ilgą laiką girdant lamivudinu, kancerogeninio poveikio nepastebėta. Peles ir žiurkes girdant abakaviru, pastebėta, kad dažniau atsiranda piktybinių ir nepiktybinių auglių. Piktybinių auglių atsirado abiejų gyvūnų rūšių patinų apyvarpės liaukose ir patelių klitorio liaukose, žiurkių patinų skydliaukėje ir žiurkių patelių kepenyse, šlapimo pūslėje, limfmazgiuose ir poodiniame audinyje.

Dauguma šių navikų atsirado pelėms, kurioms buvo skirta didžiausia abakaviro paros dozė (330 mg/kg kūno masės), ir žiurkėms, kurioms buvo skirta 600 mg/kg kūno masės dozė. Nuo 110 mg/kg kūno masės dozės pelėms atsirado tik apyvarpės liaukų navikų. Sistemine vaisto ekspozicija pelių ir žiurkių organizme, nesukėlus kancerogeninio poveikio, buvo 3-7 kartus didesnė už tą, kuri būna žmonių organizme gydymo metu. Šių duomenų klinikinė reikšmė nežinoma, bet duomenys rodo, kad klinikinė nauda žmogui viršija kancerogeninį pavojų.

#### Kartotinių dozių toksinis poveikis

Atlikus toksikologinius abakaviro tyrimus, nustatyta, kad padidėja žiurkių ir beždžionių kepenų masė. Klinikinė to reikšmė nežinoma. Klinikinių tyrimų metu abakaviro hepatotoksinio poveikio nenustatyta. Be to, žmonėms nepastebėta abakaviro metabolizmo autoindukcijos ar kitų vaistų, metabolizuojamų kepenyse, metabolizmo indukcijos.

Pelių ir žiurkių, kurioms abakaviras buvo skiriamas dvejus metus, širdyse pastebėta nedidelė miokardo degeneracija. Jų organizme vaisto ekspozicija buvo 7-24 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme. Klinikinė to reikšmė nenustatyta.

#### Toksinis poveikis dauginimosi funkcijai

Toksinio poveikio gyvūnų dauginimosi funkcijai tyrimais nustatyta, kad lamivudinas ir abakaviras pereina placentos barjerą.

Tyrimų su gyvūnais metu lamivudinas teratogeninio poveikio nesukėlė, tačiau sukėlė dažnesnę ankstyvą triušų embrionų žūtį, nors vaisto sisteminė ekspozicija gyvūnų organizme buvo palyginti maža ir panaši į ekspoziciją žmogaus organizme. Net labai didelė ekspozicija tokio poveikio žiurkėms nesukėlė.



Abakaviras yra toksiškas žiurkių, bet ne triušių embrionui ir vaisiui. Toksinis poveikis pasireiškė vaisiaus svorio mažėjimu, vaisiaus edema, padažnėjusiais kaulų sistemos pokyčiais (apsigimimais), ankstyva vaisiaus žūtimi gimdoje ir negyvagimiais. Dėl abakaviro toksinio poveikio embrionui ir vaisiui išvadų apie galimą jo teratogeninį poveikį daryti negalima.

Žiurkių vaisingumo tyrimai parodė, kad abakaviras ir lamivudinas neturi įtakos patelių ir patinų vaisingumui.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės branduolys

Magnio stearatas

Mikrokristalinė celiuliozė

Karboksimetilkrakmolo natrio druska

#### Tabletės plėvelė

*Opadry Orange* YS-1-13065-A, kuriame yra:

Hipromeliozė

Titano dioksidas

Makrogolis 400

Polisorbatas 80

Saulėlydžio geltonasis FCF (E110)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

30 tablečių nepermatomose baltose PVC /PVDC / aliuminio / popieriaus vaikų sunkiai atidaromose lizdinėse plokštelėse.

Sudėtinės pakuotės, kuriose yra 90 (3 pakuotės po 30) tablečių nepermatomose baltose PVC/PVDC/ aliuminio / popieriaus vaikų sunkiai atidaromose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62

3705 LZ Zeist  
Nyderlandai

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2004 m. gruodžio mėn. 17 d.  
Paskutinio perregistravimo data: 2014 m. lapkričio mėn. 17 d.

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros interneto tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai).

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

## B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

### • Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Registruotojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

## D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

### • Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

### • Papildomos rizikos mažinimo priemonės

**Į vaistinių preparatų (Ziagen, Kivexa ir Trizivir), kurių sudėtyje yra abakaviro (ABC), RVP ES yra įtrauktas toliau nurodytas rizikos mažinimo planas, susijęs su padidėjusio jautrumo abakavirui reakcija (PJR). Ši reakcija yra svarbi identifikuojant riziką.**

<b>Saugumo problemos</b>	<b>Padidėjęs jautrumas ABC (įskaitant budrumo PJR ABC sumažėjimo riziką po HLA-B*5701 patikros).</b>
<b>Įprasta rizikos mažinimo veikla</b>	ES PCS pateikta išsami informacija ir patarimai, susiję su PJR ABC.
<b>Papildoma rizikos mažinimo veikla</b>	<b>Tikslai ir pagrindimas.</b> Didėjantis supratimas ir informuotumas apie PJR ABC.

<b>Saugumo problemos</b>	<b>Padidėjęs jautrumas ABC (įskaitant budrumo PJR ABC sumažėjimo riziką po HLA-B*5701 patikros).</b>
	<b>Siūloma veikla.</b> Atnaujintos mokomosios medžiagos apie PJR ABC pateikimas sveikatos priežiūros specialistams valstybėse, kuriose registruotojas turi ABC registraciją.
	<b>Kriterijai, pagal kuriuos įvertinama rizikos mažinimo veiklos sėkmė.</b> Mokomosios programos įdiegimą audito būdu stebės registruotojas.
	<b>Pasiūlytas atnaujinimo laikotarpis.</b> Medžiaga bus peržiūrima kiekvienais metais.

PJR ABC mokomoji programa yra vykdoma nuo tada, kai pirmąjį kartą buvo registruotas vaistinis preparatas ZIAGEN, kurio sudėtyje buvo vienintelė veiklioji medžiaga ABC (JAV – 1998 m. gruodžio mėn., ES – 1999 m. liepos mėn.).

**Svarbiausieji elementai, įtraukti į mokomąją medžiagą,** siekiant didinti supratimą ir informuotumą apie PJR ABC ir išplėsti informaciją, jau esančią šiuo metu ES patvirtintame PCS.

### **1. Padidėjusio jautrumo reakcijos abakavirui diagnozės nustatymas**

**Pagrindiniai simptomai, susiję su PJR ABC,** yra karščiavimas (~ 80 %), bėrimas (~ 70 %), virškinimo trakto sutrikimų simptomai (> 50 %), pavyzdžiui: pykinimas, pilvo skausmas, vėmimas ir viduriavimas, bendrasis negalavimas, nuovargis ir galvos skausmas (~ 50 %) bei kiti simptomai (~ 30 %), pavyzdžiui: kvėpavimo, gleivinių ir skeleto, raumenų sutrikimų simptomai.

**Atsižvelgiant į pirmiau nurodytas aplinkybes, pacientams rekomenduojama nedelsiant kreiptis į savo gydytoją, kuris turi nuspręsti, ar jie turėtų nutraukti abakaviro vartojimą, jeigu:**

- pasireiškė odos bėrimas; ARBA
- pasireiškė 1 ar daugiau simptomų ne mažiau kaip 2 iš toliau nurodytų grupių:
  - karščiavimas;
  - dusulys, gerklės skausmas ar kosulys;
  - pykinimas arba vėmimas, arba viduriavimas, arba pilvo skausmas;
  - labai didelis nuovargis arba bendrojo pobūdžio skausmas, arba bendrasis negalavimas.

### **2. Farmakogenetinis testas**

HLA-B\*5701 yra vienintelis nustatytas farmakogenetinis žymuo, kuris nuolat yra susijęs su klinicine PJR ABC diagnoze. Vis dėlto kai kurie pacientai, kuriems yra įtariama padidėjusi reakcija ABC, gali neturėti HLA-B\*5701 alelio.

Prieš pradėdami gydymą abakaviru, gydytojai turi ištirti dėl HLA-B\*5701. HLA-B\*5701 buvimas visada turi būti dokumentuojamas ir paaiškinamas pacientui prieš pradedant gydymą. Klinikinė įtariamo padidėjusio jautrumo ABC diagnozė yra pagrindas priimant klinikinius sprendimus. Padidėjusio jautrumo ABC rizikos patikra atsižvelgiant į HLA-B\*5701 jokiais atvejais negali pakeisti tinkamo klinikinio budrumo ir paciento priežiūros, jeigu asmuo vartoja ABC. Jeigu remiantis klinikiniais duomenimis, negalima paneigti padidėjusio jautrumo ABC, ABC vartojimą reikia visam laikui nutraukti ir vartojimo negalima atnaujinti, nepriklausomai nuo to, kokie buvo HLA-B\*5701 patikros duomenys. Be to, rekomenduojama patikra prieš atnaujinant abakaviro vartojimą pacientams, kurių HLA-B\*5701 būklė nežinoma, pirmiau toleravusiems abakavirą.

### **3. PJR ABC gydymas**

Nepriklausomai nuo HLA-B\*5701 buvimo, pacientams, kuriems yra diagnozuota padidėjusio jautrumo reakcija, turi būti nedelsiant nutraukiamas abakaviro vartojimas. Simptomai gali pasireikšti bet kuriuo gydymo ABC laikotarpiu, bet paprastai pasireiškia per pirmąsias 6

gydymo savaites. Delsimas nutraukti gydymą abakaviru po padidėjusio jautrumo reakcijos atsiradimo, gali lemti staigios ir gyvybei pavojingos reakcijos pasireiškimą. Nutraukus abakaviro vartojimą, padidėjusio jautrumo reakcijos simptomai turėtų būti gydomi atsižvelgiant į vietines gydymo rekomendacijas. Atnaujinus gydymą, reakcija pasireiškia greičiau ir būna sunkesnė, ir gali būti mirtina, todėl gydymo atnaujinti negalima (kontraindikacija).

#### **4. Padidėjusio jautrumo atvejo tyrimai**

Mokomojoje medžiagoje aprašyti 3 modelių atvejų tyrimai, kad būtų galima parodyti skirtingas klinikines situacijas ir jų gydymą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Kivexa 600 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės  
abakaviras/lamivudinas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg abakaviro (abakaviro sulfato pavidalu) ir 300 mg lamivudino

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo (E 110), daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 plėvele dengtų tablečių.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Išsiimkite pakuotėje esančią įspėjamąją kortelę, kurioje yra svarbi informacija apie vaisto saugumą.

**ĮSPĖJIMAS!** Atsiradus bet kokiems simptomams, rodantiems padidėjusio jautrumo reakciją, būtina **NEDELSIANT** kreiptis į gydytoją.

“Traukti čia”

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki  
**EXP**

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Nyderlandai

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/04/298/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija  
Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Kivexa

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**90 tablečių pakuotės (3 pakuotės po 30 plėvele dengtų tablečių) (su mėlynu langeliu), suvyniotos į permatomą plastiko foliją, išorinė etiketė**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Kivexa 600 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės  
abakaviras/lamivudinas

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg abakaviro (abakaviro sulfato pavidalu) ir 300 mg lamivudino

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo (E 110), daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 90 (3 pakuotės, kurių kiekvienoje yra 30) plėvele dengtų tablečių.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

ĮSPĖJIMAS! Atsiradus bet kokiems simptomams, rodantiems padidėjusio jautrumo reakciją, būtina NEDELSIANT kreiptis į gydytoją.

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki  
**EXP**

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Nyderlandai

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/04/298/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs  
Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**90 tablečių pakuotė (3 pakuotės po 30 plėvele dengtų tablečių) – be mėlyno langelio  
LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ  
30 TABLEČIŲ**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Kivexa 600 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės  
abakaviras/lamivudinas

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg abakaviro (abakaviro sulfato pavidalu) ir 300 mg lamivudino

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo (E 110), daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 plėvele dengtų tablečių.  
Sudėtinės pakuotės dalis, atskirai neparduodama.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Išsiimkite pakuotėje esančią įspėjamąją kortelę, kurioje yra svarbi informacija apie vaisto saugumą.

**ĮSPĖJIMAS!** Atsiradus bet kokiems simptomams, rodantiems padidėjusio jautrumo reakciją, būtina **NEDELSIANT** kreiptis į gydytoją.

“Traukti čia”

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**EXP**

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Nyderlandai

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS****13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**Lot**

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Kivexa

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Kivexa 600 mg/300 mg tabletės  
abakaviras/lamivudinas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

ViiV Healthcare BV

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## KIVEXA TABLEČIŲ ĮSPĖJAMOJI KORTELĖ

### I pusė

**SVARBU – ĮSPĖJAMOJI KORTELĖ**  
**KIVEXA (abakaviras/lamivudinas) tabletės**  
**Šią kortelę nešiokitės visada**

Kadangi Kivexa sudėtyje yra abakaviro, kai kuriems pacientams gali pasireikšti padidėjusio jautrumo reakcija (sunki alerginė reakcija), kuri **gali būti pavojinga gyvybei**, jei gydymas Kivexa bus tęsiamas. **BŪTINA NEDELSIANT KREIPTIS Į GYDYTOJĄ, kad nustatytų, ar nutraukti gydymą Kivexa, jeigu:**

- 1) **išbėrė odą ARBA**
- 2) **atsirado vienas ar daugiau simptomų bent iš DVIEJŲ žemiau išvardytų simptomų grupių:**
  - karščiavimas
  - dusulys, gerklės skausmas arba kosulys
  - pykinimas arba vėmimas, arba viduriavimas, arba pilvo skausmas
  - didelis nuovargis arba bendrojo pobūdžio skausmai, arba bendras negalavimas

Jei dėl šios reakcijos gydymas Kivexa nutrauktas, **NEKADA NEBEVARTOKITE** šio ar kito vaisto, kurio sudėtyje yra abakaviro (pvz., Ziagen, Triumeq ar Trizivir), nes **per kelias valandas** gali pasireikšti gyvybei pavojingas kraujospūdžio sumažėjimas arba ištikti mirtis.

(žr. kitoje kortelės pusėje)

### II pusė

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei manote, kad Jums pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcija. Žemiau užsirašykite duomenis apie savo gydytoją.

Gydytojas .....

Tel. ....

**Jeigu negalite susisiekti su gydytoju, kreipkitės į gydymo įstaigą (pvz., artimiausios ligoninės priėmimo skyrių).**

Dėl bendros informacijos apie Kivexa kreipkitės [čia reikia įrašyti vietinės kompanijos pavadinimą ir telefono numerį]



## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Kivexa 600 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės

Abakaviras / lamivudinas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

### **SVARBU. Padidėjusio jautrumo reakcijos**

**Kivexa sudėtyje yra abakaviro** (tai yra veiklioji medžiaga, kurios yra ir kitų vaistų, pavyzdžiui: **Trizivir, Triumeq** ir **Ziagen**, sudėtyje). Kai kuriems abakavirą vartojantiems žmonėms gali pasireikšti **padidėjusio jautrumo reakcija** (sunki alerginė reakcija), kuri gali kelti pavojų gyvybei, jeigu vaistai, kurių sudėtyje yra abakaviro, bus vartojami ir toliau.

**Atidžiai perskaitykite visą informaciją įrėmintame skyrelyje „Padidėjusio jautrumo reakcijos“ 4 skyriuje.**

Kivexa pakuotėje yra **įspėjamoji kortelė**, primenanti Jums ir medicinos personalui apie padidėjusio jautrumo abakavirui riziką. **Šią kortelę reikia išsiimti ir visada ją nešiotis.**

### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Kivexa ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Kivexa
3. Kaip vartoti Kivexa
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Kivexa
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### **1. Kas yra Kivexa ir kam jis vartojamas**

**Kivexa gydomi ŽIV (žmogaus imunodeficito viruso) infekcija užsikrėtę suaugusieji, paaugliai ir vaikai, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 25 kg.**

Kivexa sudėtyje yra dvi veikliosios medžiagos, kuriomis gydoma ŽIV infekcija: abakaviras ir lamivudinas. Šios medžiagos priklauso antiretrovirusinių vaistų, kurie vadinami *nukleozidų analogais atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI)*, grupei.

Kivexa pilnai neišgydo ŽIV infekcijos. Šis vaistas mažina virusų kiekį organizme ir palaiko jį mažą. Be to, vaistas didina CD4 ląstelių kiekį kraujyje. CD4 ląstelės yra tai tam tikro tipo baltosios kraujo ląstelės, kurios svarbios organizmui kovojant su infekcijomis.

Kiekvienas organizmas kitaip reaguoja į gydymą Kivexa. Gydymo veiksmingumą stebės Jūsų gydytojas.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant Kivexa

### Kivexa vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** (*padidėjęs jautrumas*) abakavirui (arba bet kuriems kitiems vaistams, kurių sudėtyje yra abakaviro, tokiems, kaip **Trizivir**, **Triumeq** ar **Ziagen**), lamivudinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- **Atidžiai perskaitykite visą informaciją apie padidėjusio jautrumo reakcijas 4 skyriuje.** Jeigu manote, kad tai liečia Jus, **kreipkitės į gydytoją. Kivexa vartoti negalima.**

### Specialių atsargumo priemonių vartojant Kivexa reikia

Kai kuriems Kivexa arba kitokius vaistų nuo ŽIV derinius vartojantiems žmonėms yra didesnė šalutinio poveikio rizika. Turite žinoti, kad kyla papildoma rizika:

- jeigu sergate **vidutine ar sunkia kepenų liga**;
- jeigu sirgote **kepenų liga**, įskaitant hepatitą B arba C (jeigu pasireiškia hepatito B infekcija, nepasitarus su gydytoju Kivexa vartojimo nutraukti negalima, nes hepatitas gali atsinaujinti);
- jeigu turite daug **antsvorio** (ypač, jeigu esate moteris);
- jeigu sergate **inkstų liga**.  
**Jeigu yra nurodytų aplinkybių, pasakykite gydytojui prieš vartodami Kivexa.** Vartojant šį vaistą, gali tekti papildomai pasitikrinti, įskaitant kraujo tyrimus. **Daugiau informacijos žr. 4 skyriuje.**

### Padidėjusio jautrumo abakavirui reakcijos

**Padidėjusio jautrumo reakcija** (sunki alerginė reakcija) gali pasireikšti net tiems pacientams, kurie neturi HLA-B\*5701 geno.

**Atidžiai perskaitykite visą informaciją apie padidėjusio jautrumo reakcijas šio lapelio 4 skyriuje.**

### **Širdies priepuolio rizika**

Paneigti, kad abakaviras gali didinti širdies priepuolio riziką, negalima.

**Pasakykite gydytojui**, jeigu sergate širdies lig, rūkote arba sergate kitomis ligomis, kurios gali didinti širdies ligos riziką, pavyzdžiui, yra padidėjęs kraujospūdis arba sergate diabetu. Kivexa vartojimo nutraukti negalima tol, kol tai padaryti nurodys gydytojas.

### **Svarbūs simptomai, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį**

Kai kuriems žmonėms, vartojantiems vaistų nuo ŽIV infekcijos, pasireiškia kitos būklės, kurios gali būti sunkios. Turite žinoti apie svarbius požymius ir simptomus, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį vartojant Kivexa.

**Perskaitykite visą informaciją skyrelyje „Kitas galimas šalutinis poveikis taikant gydymą nuo ŽIV vaistų deriniais“ šio lapelio 4 skyriuje.**

### **Apsaugokite kitus žmones**

ŽIV galima užsikrėsti lytinių santykių metu nuo užsikrėtusio žmogaus arba per užkrėstą kraują (pvz., keičiantis panaudotomis injekcinėmis adatomis). Vartodami šį vaistą, Jūs vis tiek galite užkrėsti kitus žmones ŽIV, nors taikant veiksmingą antiretrovirusinį gydymą, rizika yra mažesnė. Pasitarkite su savo gydytoju, kokių atsargumo priemonių reikia, kad apsaugotumėte kitus žmones nuo užkrėtimo infekcija.

### **Kiti vaistai ir Kivexa**

**Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų**, įskaitant vaistažolių preparatus ar vaistus, įsigytus be recepto, **pasakykite gydytojui arba vaistininkui.**

Nepamirškite pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojant Kivexa, pradėdate kartu vartoti naujų vaistų.

### **Kartu su Kivexa vartoti negalima šių vaistų:**

- emtricitabino (**ŽIV infekcijai** gydyti);
- kitų vaistų, kurių sudėtyje lamivudino (**ŽIV infekcijai** arba **hepatito B infekcijai** gydyti);
- didelių **trimetoprino ir sulfametoksazolo** (antibiotikai) dozių;
- kladribino, kuris vartojamas **plaukuotųjų ląstelių leukemijai** gydyti.

**Pasakykite gydytojui**, jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų.

### **Kai kurie vaistai sąveikauja su Kivexa**

Tokie vaistai nurodyti toliau:

- **Fenitoinas** (gydoma **epilepsija**).  
**Pasakykite gydytojui**, jeigu vartojate fenitoiną. Vartojant Kivexa, gydytojas turės Jus stebėti.
- **Metadonas** (vartojamas kaip **heroino pakaitalas**). Abakaviras greitina metadono šalinimą iš organizmo. Jeigu vartojate metadoną, būsite stebimi, ar neatsiranda nutraukimo simptomų. Gali prireikti keisti metadono dozę.  
**Pasakykite gydytojui**, jeigu vartojate metadoną.
- Vaistai (dažniausiai skysčiai), kurių sudėtyje yra **sorbitolio ar kitokių cukraus alkoholių** (pvz.: ksilitolio, manitolio, laktitolio, maltitolio), jeigu vartojama reguliariai.  
Jeigu vartojate kurią nors iš nurodytų medžiagų, **pasakykite gydytojui** arba vaistininkui.

### **Nėštumas**

**Kivexa vartoti nėštumo metu nerekomenduojama.** Kivexa ir panašūs vaistai gali daryti šalutinį poveikį vaisiui.

**Jei Kivexa vartojote** nėštumo metu, gydytojas gali prašyti reguliariai atlikti kraujo ir kitokius diagnostinius tyrimus, kad galėtų stebėti vaiko vystymąsi. Vaikams, kurių motinos nėštumo metu vartojo NATI, apsaugos nuo ŽIV nauda yra didesnė už galimą šalutinio poveikio pavojų.

### **Žindymo laikotarpis**

**ŽIV užsikrėtusioms moterims žindyti negalima**, nes kūdikis per motinos pieną gali užsikrėsti ŽIV. Be to, nedidelis Kivexa sudėtyje esančių medžiagų kiekis gali išsiskirti į motinos pieną.

Jeigu žindote arba ketinate žindyti kūdikį:

**nedelsdama pasikalbėkite su gydytoju.**

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Kivexa gali sukelti šalutinį poveikį, kuris gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

**Pasikalbėkite su savo gydytoju** apie Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus Kivexa vartojimo metu.

### **Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Kivexa medžiagas**

Kivexa sudėtyje yra dažiklio, vadinamo saulėlydžio geltonuoju (E110), kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

## **3. Kaip vartoti Kivexa**

**Šį vaistą visada vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas.** Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

**Rekomenduojama Kivexa dozė suaugusiems, paaugliams ir vaikams, kurių kūno masė yra 25 kg ar didesnė, yra po vieną tabletę vieną kartą per parą.**

Nurykite visą tabletę užsigerdami vandeniu. Kivexa galima vartoti valgant arba be maisto.

### **Reguliariai lankytės pas gydytoją**

Kivexa padeda kontroliuoti Jūsų būklę. Turite kasdien vartoti vaistą, kad liga nesunkėtų. Visgi gali pasireikšti kitos infekcijos ir ligos, susijusios su ŽIV infekcija.

**Bendraukite su savo gydytoju ir nenutraukite Kivexa vartojimo** be gydytojo nurodymo.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Kivexa dozę?**

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug Kivexa, reikia pasakyti gydytojui ar vaistininkui arba patarimo kreiptis į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių.

### **Pamiršus pavartoti Kivexa**

Jeigu pamiršote išgerti vaisto dozę, padarykite tai kuo greičiau kai prisiminsite. Toliau vaistą vartokite kaip anksčiau. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Svarbu Kivexa vartoti reguliariai, nes vartojant nereguliariai, didėja padidėjusio jautrumo reakcijų rizika.

### **Nustojus vartoti Kivexa**

Jeigu dėl kokių nors priežasčių nutraukėte Kivexa vartojimą, ypač manydami, kad pasireiškė šalutinis poveikis, ar dėl kitos ligos:

**prieš atnaujinant vaisto vartojimą, pasitarkite su gydytoju.** Gydytojas nustatys, ar pasireiškę simptomai buvo susiję su padidėjusio jautrumo reakcija. Jeigu gydytojui atrodys, kad susiję, **nurodys daugiau niekada nevertoti Kivexa arba kitokių vaistų, kurių sudėtyje yra abakaviro (pvz., Trizivir, Triumeq ar Ziagen).** Svarbu vykdyti gydytojo nurodymus.

Jeigu gydytojas nurodys atnaujinti Kivexa vartojimą, paprašys Jūsų pirmąsias vaisto dozes vartoti aplinkoje, kur prireikus, būtų galimybė suteikti medicininę pagalbą.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gydantis nuo ŽIV, ne visada galima pasakyti, ar šalutinio poveikio simptomus sukėlė Kivexa, kiti vartojami vaistai ar pati ŽIV liga. **Todėl labai svarbu pasakyti gydytojui apie visus Jūsų sveikatos pokyčius.**

**Padidėjusio jautrumo reakcija** (sunki alerginė reakcija), kuri aprašyta šio pakuotės lapelio įrėmintame skyrelyje „Padidėjusio jautrumo reakcijos“, gali pasireikšti net tiems pacientams, kurie neturi HLA-B\*5701 geno.

**Labai svarbu perskaityti ir suprasti informaciją apie šią sunkią reakciją.**

Taikant gydymą nuo ŽIV vaistų deriniais, be **toliau išvardyto Kivexa šalutinio poveikio**, gali pasireikšti ir kitokios būklės.

Svarbu perskaityti toliau šiame skyriuje skyrelyje „Kitas galimas šalutinis poveikis taikant gydymą nuo ŽIV vaistų deriniais“ esančią informaciją.

### **Padidėjusio jautrumo reakcijos**

**Kivexa** sudėtyje yra **abakviro** (tai yra veiklioji medžiaga, kurios yra ir kitų vaistų sudėtyje, pavyzdžiui: **Trizivir**, **Triumeq** ir **Ziagen**). Abakaviras gali sukelti sunkią alerginę reakciją, kuri vadinama padidėjusio jautrumo reakcija.

Tokios padidėjusio jautrumo reakcijos buvo dažniau stebėtos žmonėms, vartojantiems vaistų, kurių sudėtyje yra abakviro.

### **Kam pasireiškia tokios reakcijos?**

Padidėjusio jautrumo reakcijos abakavirui gali pasireikšti bet kuriam žmogui ir jos gali kelti pavojų gyvybei, jeigu Kivexa bus vartojamas toliau.

Tokios reakcijos tikimybė yra didesnė, jeigu turite geną, kuris vadinamas **HLA-B\*5701** (bet ši reakcija gali pasireikšti ir tuo atveju, jeigu neturite šio geno). Prieš skiriant vartoti Kivexa, bus iširta, ar turite šį geną. **Jeigu žinote, kad turite šį geną, prieš pradėdant vartoti Kivexa, apie tai pasakykite gydytojui.**

Maždaug 3-4 iš 100 pacientų, kurie neturėjo geno, vadinamo HLA-B\*5701, klinikinių tyrimų metu vartojant abakavirą pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcija.

### **Kokie simptomai pasireiškia?**

Dažniausi simptomai yra:

- **karščiavimas** (kūno temperatūros padidėjimas) ir **odos bėrimas**.

Kiti dažnai pasireiškiantys simptomai yra:

- pykinimas (blogavimas), vėmimas (šleikštulys), viduriavimas, pilvo (skrandžio) skausmas ir didelis nuovargis.

Kiti simptomai yra:

šarnių ar raumenų skausmas, kaklo patinimas, dusulys, gerklės skausmas, kosulys, kartais pasireiškiantis galvos skausmas, akies uždegimas (konjunktyvitas), burnos opos, sumažėjęs kraujospūdis, plaštakų ar pėdų dilgčiojimas ar nutirpimas.

### **Kada pasireiškia tokios reakcijos?**

Padidėjusio jautrumo reakcijos gali pasireikšti bet kuriuo gydymo Kivexa laikotarpiu, bet dažniausiai jų atsiranda per pirmąsias 6 gydymo savaites.

### **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją:**

- 1 jeigu pasireiškė odos bėrimas ARBA**
- 2 jeigu pasireiškė bent 2 simptomai iš išvardytų grupių:**
  - karščiavimas;
  - kvėpavimo pasunkėjimas, gerklės skausmas ar kosulys;
  - pykinimas ar vėmimas, viduriavimas ar pilvo skausmas;
  - didelis nuovargis ar skausmingumas arba bendrasis negalavimas.

**Gydytojas gali rekomenduoti nutraukti Kivexa vartojimą.**

### **Jeigu nutraukėte Kivexa vartojimą**

Jeigu nutraukėte Kivexa vartojimą dėl padidėjusio jautrumo reakcijos, **NIEKADA DAUGIAU NEVARTOKITE Kivexa arba bet kurių kitų vaistų, kurių sudėtyje yra abakviro (pvz., Trizivir, Triumeq ar Ziagen)**. Jeigu atnaujinsite vartojimą, per kelias valandas gali pasireikšti gyvybei pavojingas kraujospūžio sumažėjimas arba ištikti mirtis.

Jeigu dėl kokių nors priežasčių nutraukėte Kivexa vartojimą, ypač manydami, kad pasireiškė šalutinis

poveikis, ar dėl kitos ligos:

**prieš atnaujindami vaisto vartojimą, pasitarkite su gydytoju.** Gydytojas nustatys, ar simptomai buvo susiję su padidėjusio jautrumo reakcija. Jeigu gydytojui atrodo, kad susiję, **nurodys daugiau niekada nevertoti Kivexa arba kitokių vaistų, kurių sudėtyje yra abakaviro (pvz., Trizivir, Triumeq ar Ziagen).** Svarbu vykdyti gydytojo nurodymus.

Kartais padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė žmonėms, vėl pradėjusiems vartoti preparatą, kurio sudėtyje yra abakaviro, kuriems prieš nutraukiant vaisto vartojimą, buvo pasireiškęs tik vienas iš simptomų, išvardytų išpėjamojoje kortelėje.

Pacientams, kuriems anksčiau vartojant vaistų, kurių sudėtyje yra abakaviro, nebuvo jokių padidėjusio jautrumo simptomų, labai retais atvejais vėl pradėjus vartoti tokius vaistus, pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcija.

Jeigu gydytojas nurodys atnaujinti Kivexa vartojimą, paprašys Jūsų pirmąsias dozes vartoti aplinkoje, kur prireikus, būtų galimybė suteikti medicininę pagalbą.

**Jeigu pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcija Kivexa, gražinkite likusias Kivexa tabletes saugiam sunaikinimui.** Kaip tai padaryti, klauskite gydytojo arba vaistininko.

Kivexa pakuotėje yra **ispėjamoji kortelė**, kurioje Jums ir medicinos personalui primenama apie padidėjusio jautrumo reakcijas. **Atskirkite šią kortelę ir visą laiką turėkite ją su savimi.**

### **Dažnas šalutinis poveikis**

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 10** žmonių

- Padidėjusio jautrumo reakcija.
- Galvos skausmas.
- Blogavimas (*pykinimas*).
- Šleikštulys (*vėmimas*).
- Viduriavimas.
- Pilvo skausmas.
- Apetito nebuvimas.
- Nuovargis, energijos stoka.
- Karščiavimas (kūno temperatūros padidėjimas).
- Bendra bloga savijauta.
- Miego sutrikimai (*nemiga*).
- Raumenų skausmas ir diskomfortas.
- Sąnarių skausmas.
- Kosulys.
- Nosies dirginimas ir sloga.
- Odos bėrimas.
- Plaukų slinkimas.

### **Nedažnas šalutinis poveikis**

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 100** žmonių

- Mažas raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (*anemija*) arba mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis (*neutropenija*).
- Kepenų fermentų suaktyvėjimas.
- Ląstelių, kurios dalyvauja kraujo krešėjime, kiekio sumažėjimas (*trombocitopenija*).

### **Retas šalutinis poveikis**

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 1 000** žmonių

- Kepenų funkcijos sutrikimai, pavyzdžiui, gelta, kepenų padidėjimas arba suriebėjimas, uždegimas (*hepatitas*).

- Kasos uždegimas (*pankreatitas*).
- Raumenų audinio irimas.

Retas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai

- Fermento, vadinamo *amilaze*, suaktyvėjimas.

### Labai retas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 10 000** žmonių

- Nutirpimas, odos dilgčiojimo pojūtis (dilgčiojimas ir dygsėjimas).
- Galūnių silpnumo pojūtis.
- Odos bėrimas, dėl kurio gali atsirasti pūšlių arba į taikinius panašus bėrimas (tamsų tašką centre supa šviesesnė sritis, o pakraštyje vėl tamsus žiedas) (*daugiaformė eritema*).
- Išplitęs bėrimas, pasireiškiantis pūslėmis ir odos lupimusi, ypač apie burną, nosį, akis ir lytinius organus (*Stivenso ir Džonsono sindromas*), ir sunkesnė bėrimo forma, dėl kurios nusilupa daugiau kaip 30 % kūno paviršiaus odos (*toksinė epidermolizė*).
- Pieno rūgšties acidozė (padidėjusi pieno rūgšties koncentracija kraujyje).

**Jeigu pastebėjote tokių simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Labai retas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai

- Kaulų čiulpų nepajėgumas gaminti naujas raudonąsias kraujo ląsteles (*gryna eritropeozės ląstelių aplazija*).

### Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis

Jeigu pasireiškė sunkus ar nerimą keliantis šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, **pasakykite gydytojui arba vaistininkui.**

### Kitas galimas šalutinis poveikis taikant gydymą nuo ŽIV vaistų deriniais

Taikant gydymą vaistų deriniais, pavyzdžiui Kivexa, gydymo nuo ŽIV metu gali pasireikšti kitokios būklės.

### Infekcijos ir uždegimo simptomai

#### Gali suaktyvėti buvusios infekcijos

Žmonių, kurių organizme yra išplitusi ŽIV infekcija (AIDS), imuninė sistema yra susilpnėjusi ir jiems yra didesnė sunkių infekcijų (*sukeltų sąlyginai patogeninių mikroorganizmų*) pasireiškimo tikimybė. Tokios infekcijos gali būti „nebylios“ ir jų gali neatpažinti nusilpusi imuninė sistema iki tol, kol bus pradėtas gydymas. Pradėjus gydymą, imuninė sistema sustiprėja ir gali pradėti kovoti su infekcijomis, todėl gali pasireikšti infekcijos ar uždegimo simptomai. Paprastai pasireiškia tokie simptomai: **karščiavimas** kartu su vienu iš išvardytų požymių:

- galvos skausmas;
- pilvo diegliai;
- kvėpavimo pasunkėjimas.

Sustiprėjus imuninei sistemai, retais atvejais ji taip pat gali pradėti kovoti su sveikais organizmo audiniais (*autoimuniniai sutrikimai*). Autoimuninių sutrikimų simptomai gali pasireikšti, praėjus daug mėnesių nuo vaistinių preparatų vartojimo ŽIV infekcijai gydyti pradžios. Simptomai gali būti:

- palpitacijos (dažno ar neritmiško širdies plakimo jutimas) ar drebulys;
- hiperaktyvumas (pernelyg didelis neramumas ir judėjimas);
- silpnumas, pirmiausia apimantis rankas ir kojas, vėliau išplintantis į liemenį.

**Jeigu atsirado kokių nors infekcijos ir uždegimo simptomų** arba jeigu pastebėjote kurį nors iš pirmiau nurodytų simptomų:

**nedelsdami pasakykite gydytojui.** Kitų vaistų nuo infekcijos be gydytojo nurodymo vartoti negalima.



## Gali pasireikšti kaulų sutrikimas

Kai kuriems žmonėms, kuriems taikomas gydymas nuo ŽIV vaistų deriniais, pasireiškia būklė, vadinama *osteonekroze*. Dėl šios būklės dalis kaulų audinio žūsta, nes sumažėja kaulų aprūpinimas krauju. Šios būklės atsiradimo tikimybė yra didesnė:

- jeigu vartojate vaistų derinius ilgą laiką;
- jeigu kartu vartojate vaistų nuo uždegimo, vadinamų kortikosteroidais;
- jeigu geriate alkoholį;
- jeigu imuninė sistema yra labai nusilpusi;
- jeigu turite antsvorio.

**Osteonekrozės požymiai yra šie:**

- **sąnarių sąstingis;**
- **diegliai ir skausmai** (ypač klubo, kelio ar peties);
- **apsinkintas judėjimas.**

Jeigu pastebėjote tokių simptomų:

**pasakykite gydytojui.**

### Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Kivexa

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Kivexa sudėtis

Veikliosios medžiagos: kiekvienoje Kivexa plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg abakaviro (sulfato pavidalu) ir 300 mg lamivudino.

Pagalbinės medžiagos tabletės branduolyje yra mikrokristalinė celiuliozė, karboksimetilkrakmolo natrio druska, magnio stearatas. Tabletės plėvelę sudaro *Opadry Orange* YS-1-13065-A, kurio sudėtyje yra hipromeliozė, titano dioksidas (E171), makrogolis 400, polisorbatas 80 ir dažiklis saulėlydžio geltonasis FCF (E110).

### Kivexa išvaizda ir kiekis pakuotėje

Vienoje Kivexa plėvele dengtų tablečių pusėje yra įspaustas užrašas „GS FC2“. Tabletės yra oranžinės spalvos, kapsulės formos, tiekiamos lizdinių plokštelių pakuotėse po 30 tablečių ir sudėtinėse lizdinių plokštelių pakuotėse po 90 (3 pakuotės po 30) tablečių.

## **Registruotojas**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Nyderlandai

## **Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

### **Danmark**

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

### **Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

VIIVHIV HEALTHCARE,  
UNIPESSOAL, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
[vii.v.fi.pt@viivhealthcare.com](mailto:vii.v.fi.pt@viivhealthcare.com)

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.