

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kivexa 600 mg/300 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 600 mg abakavīra (*Abacavir*) (sulfāta veidā) un 300 mg lamivudīna (*Lamivudine*).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību: saulrieta dzeltenais FCF (E110) 1,7 mg / tabletē.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes (tabletes).

Oranžas, apvalkotas, kapsulas formas tabletes ar iegravētu uzrakstu GS FC2 vienā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Kivexa ir indicēts cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas kombinētai antiretrovīrusu terapijai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem ar ķermeņa masu vismaz 25 kg (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas sākšanas ar abakavīru visiem ar HIV inficētajiem pacientiem neatkarīgi no rases piederības nepieciešams veikt skrīningu par HLA-B\*5701 alēles nēsāšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Abakavīru nedrīkst lietot pacientiem, kuri ir apstiprināti HLA-B\*5701 alēles nēsātāji.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju jānozīmē ārstam, kam ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

#### Devas

*Pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem ar ķermeņa masu vismaz 25 kg*

Ieteicamā Kivexa deva ir viena tablete vienu reizi dienā.

*Bērniem ar ķermeņa masu līdz 25 kg*

Kivexa nevajadzētu nozīmēt bērniem, kuru ķermeņa masa ir zem 25 kg, jo tā ir fiksētas devas tablete un deva nevar tikt samazināta.

Kivexa ir fiksētas devas tablete un to nevajadzētu nozīmēt pacientiem, kuriem nepieciešama devas pielāgošana. Gadījumiem, kad nepieciešams pārtraukt terapiju vai kādas aktīvās vielas devas pielāgošana, ir pieejami abakavīra un lamivudīna atsevišķi preparāti. Šādos gadījumos ārstam jāatsaucas uz šo zāļu individuālajiem zāļu aprakstiem.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki cilvēki*

Pašlaik nav pieejami farmakokinētikas dati par pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem. Šajā vecuma grupā iesaka īpašu uzmanību sakarā ar vecuma izraisītajām izmaiņām, tādām kā nieru darbības pavājināšanās un novirzes hematoloģiskos parametros.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Kivexa neiesaka lietot pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 50 ml/min, jo nevar tikt veikta nepieciešamā devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Abakavīrs primāri metabolizējas aknās. Nav klīnisku datu par Kivexa lietošanu pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, tādēļ tās lietošana nav ieteicama, ja vien tas nav atzīts par nepieciešamu. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* rādītājs 5-6) ir nepieciešama rūpīga novērošana, iekļaujot abakavīra plazmas koncentrācijas monitorēšanu, ja iespējams (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Kivexa lietošanas drošums un efektivitāte bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 25 kg, nav pierādīta.

Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, tomēr ieteikt devas nav iespējams.

### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Kivexa var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Šajā sadaļā ir iekļauti īpaši brīdinājumi un piesardzības pasākumi, kas attiecas uz abakavīru un lamivudīnu. Nav citu papildus brīdinājumu un piesardzības pasākumu, kas attiektos uz Kivexa.

Lai gan ir pierādīts, ka efektīva vīrusu supresija, lietojot pretretrovīrusu terapiju, būtiski mazina seksuālas transmisijas risku, nevar izslēgt noteiktu atlikušo risku. Jāveic piesardzības pasākumi transmisijas novēršanai saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām.

#### ***Hipersensitivitātes reakcijas*** (skatīt arī 4.8. apakšpunktu)

Abakavīra lietošana ir saistīta ar hipersensitivitātes reakciju (HSR) risku (skatīt 4.8. apakšpunktu). HSR izpaužas ar drudzi un/vai izsitumiem kopā ar citiem simptomiem, kas liecina par daudzu orgānu bojājumu. Abakavīra lietošanas gadījumā novērotas HSR, kas reizēm apdraudējušas dzīvību un retos gadījumos, ja nav veikta atbilstoša terapija, beigušās letāli.

Liels abakavīra HSR risks ir pacientiem, kam pierādīta HLA-B\*5701 alēles klātbūtne. Pacientiem, kuri nav šīs alēles nēsātāji, par abakavīra HSR ziņots retāk.

Tāpēc jāievēro turpmāk norādītais:

- pirms terapijas sākšanas vienmēr jādokumentē HLA-B\*5701 statuss;

- Kivexa lietošanu nekādā gadījumā nedrīkst uzsākt pacientiem ar pozitīvu HLA-B\*5701 atradi, kā arī pacientiem ar negatīvu HLA-B\*5701 atradi, kuriem iepriekš pēc abakavīru saturošu zāļu (piemēram, Ziagen, Trizivir, Triumeq) lietošanas bijušas aizdomas par abakavīra HSR;
- ja rodas aizdomas par HSR, **Kivexa lietošana nekavējoties jāpārtrauc**, arī pacientiem bez HLA-B\*5701 alēles. Aizkavēta Kivexa lietošanas pārtraukšana, ja radusies paaugstināta jutība, var izraisīt dzīvībai bīstamu reakciju;
- ja iespējamās HSR dēļ pārtraukta ārstēšana ar Kivexa, **nekad nedrīkst atsākt Kivexa vai jebkādu citu abakavīru saturošu zāļu** (piemēram, Ziagen, Trizivir, Triumeq) **lietošanu**;
- abakavīru saturošu zāļu lietošanas atsākšana pēc iespējamās abakavīra HSR var izraisīt simptomu drīzu atkārtēanos dažu stundu laikā. Atkārtotā epizode parasti ir smagāka par sākotnējo un var izpausties ar dzīvībai bīstamu hipotensiju un nāves iestāšanos;
- lai izvairītos no abakavīra lietošanas atsākšanas, pacientiem, kuriem bijusi HSR, jānorāda iznīcināt atlikušās Kivexa tabletes.
- Abakavīra HSR klīniskais apraksts

Abakavīra HSR labi aprakstītas klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā. Simptomi parasti parādās pirmo sešu nedēļu laikā (laika mediāna līdz simptomu sākumam ir 11 dienas) pēc abakavīra lietošanas sākšanas, **taču šīs reakcijas terapijas laikā var rasties jebkurā brīdī.**

Gandrīz visas abakavīra HSR ietver drudzi un/vai izsitumus. Citas pazīmes un simptomi, kas novēroti abakavīra HSR gadījumā, arī elpceļu un kuņģa-zarnu trakta simptomi, sīkāk aprakstīti 4.8. apakšpunktā (Atsevišķu blakusparādību apraksts). Svarīgi, ka šo simptomu dēļ **iespējams HSR vietā kļūdaini diagnosticēt elpceļu slimību (pneimoniju, bronhītu, faringītu) vai gastroenterītu.**

Simptomi, kas saistīti ar HSR, pastiprinās, turpinot ārstēšanu, un var apdraudēt pacienta dzīvību. Šie simptomi parasti izzūd, pārtraucot abakavīra lietošanu.

Retos gadījumos pacientiem, kuri pārtraukuši abakavīra lietošanu ar HSR simptomiem nesaistītu iemeslu dēļ, dažu stundu laikā pēc abakavīra terapijas atsākšanas arī radušās dzīvībai bīstamas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktā "Atsevišķu blakusparādību apraksts"). Abakavīra lietošanas atsākšana šādiem pacientiem jāveic apstākļos, kur nekavējoties pieejama medicīniska palīdzība.

#### *Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi*

Preretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

#### Pankreatīts

Ir bijuši ziņojumi par pankreatītu, bet tā cēloniskā sakarība ar lamivudīnu un abakavīru nav skaidra.

#### Virusoloģiskas neefektivitātes risks

- Terapija ar trīs nukleozīdu kombināciju: ir ziņojumi par lielu negatīvas virusoloģiskās atbildes gadījumu skaitu un agrīnu rezistences attīstību, lietojot abakavīru un lamivudīnu kopā ar tenofovira disoproksila fumarātu vienu reizi dienā.

- Lietojot Kivexa, virusoloģiskas neefektivitātes risks var būt augstāks, nekā izmantojot citus terapijas veidus (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### Aknu slimība

Nav noteikts Kivexa lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar nopietniem aknu darbības traucējumiem. Kivexa lietošana nav ieteicama pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem jau pirms terapijas ir aknu disfunkcija, tai skaitā hronisks aktīvs hepatīts, kombinētas antiretrovīrusu terapijas laikā biežāk rodas aknu funkciju patoloģija, un šādi pacienti jākontrolē atbilstoši parastai praksei. Ja šādiem pacientiem rodas izpausmes, kas liecina par aknu slimības pastiprināšanos, jāapsver terapijas pārtraukšana uz laiku vai pilnīga pārtraukšana.

### Pacienti ar hronisku B vai C hepatīta vīrusinfekciju

Pacientiem ar hronisku B vai C hepatītu, kurus ārstē ar kombinētu antiretrovīrusu terapiju ir paaugstināts ar aknām saistītu nopietnu un iespējami fatālu nevēlamo blakusparādību risks. Gadījumos, kad vienlaicīgi tiek lietota pretvīrusu terapija B vai C hepatīta ārstēšanai, lūdzu skatīt attiecīgo medikamentu zāļu aprakstus.

Ja lamivudīns vienlaikus tiek lietots gan HIV, gan hepatīta B vīrusa (HBV) infekcijas ārstēšanai, papildu informāciju par lamivudīna lietošanu B hepatīta infekcijas terapijā var atrast HBV infekcijas ārstēšanai indicētu lamivudīnu saturošu zāļu aprakstos.

Pārtraucot Kivexa lietošanu pacientiem ar vienlaicīgu HBV infekciju, iesaka periodiski kontrolēt aknu funkcionālos rādītājus un HBV replikācijas marķierus, jo lamivudīna lietošanas pārtraukšana var izraisīt akūtu hepatīta paasinājumu (skatīt HBV infekcijas ārstēšanai indicētu lamivudīnu saturošu zāļu aprakstus).

### Mitohondriju disfunkcija pēc iedarbības *in utero*

Nukleoz(t)īdu analogi var ietekmēt mitohondriju funkciju dažādā pakāpē, bet visizteiktākā ietekme ir vērojama, lietojot stavudīnu, didanozīnu un zidovudīnu. Ir ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV negatīviem zīdaiņiem, kas *in utero* un/vai postnatāli ir bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai; tas galvenokārt attiecas uz ārstēšanu ar terapijas shēmām, kas satur zidovudīnu. Galvenās nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņots, ir hematoloģiski traucējumi (anēmija, neitropēnija) un metabolisma traucējumi (hiperlaktātēmija, hiperlipāzēmija). Šīs nevēlamās blakusparādības bieži ir bijušas pārejošas. Reti ir ziņots par vēlīniem neiroloģiskiem traucējumiem (hipertonusu, krampjiem, izmainītu uzvedību). Pašlaik nav zināms, vai šādi neiroloģiskie traucējumi ir pārejoši vai paliekoši. Šīs atrades jāizvērtē katram bērnam, kas *in utero* bijis pakļauts nukleoz(t)īdu analogu iedarbībai un kam novēro smagas un nezināmas etioloģijas klīniskās atrades, īpaši neiroloģiskās atrades. Šīs atrades neietekmē esošās nacionālās rekomendācijas par antiretrovīrusu terapijas lietošanu grūtniecēm, lai novērstu HIV vertikālo transmisiju.

### Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu kombinētas antiretrovīrusu terapijas uzsākšanas laikā (*combination antiretroviral therapy* - CART), var attīstīties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskiem vai reziduāliem patogēniem un izraisīt nopietnus klīniskos stāvokļus vai pastiprināt simptomus. Parasti šādas reakcijas novēro dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART terapijas uzsākšanas. Kā piemēri ir citomegalovīrusu retinīts, ģeneralizētas un/vai fokālas mikobakteriālas infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* pneimonija (bieži saukta par PCP). Jebkuras infekcijas pazīmes ir jāizvērtē un, ja nepieciešams, jāārstē. Imūnsistēmas reaktivācijas gadījumā ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, par Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), taču ziņotais traucējumu parādīšanās laiks ir dažāds, un šie traucējumi var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas

sākšanas.

### Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši *CART*, lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

### Oportūnistiskās infekcijas

Pacientiem jāpastāsta, ka Kivexa un jebkuras citas antiretrovīrusu zāles neārstē HIV infekciju un ka tiem joprojām var attīstīties oportūnistiskās infekcijas un citas HIV infekcijas komplikācijas. Tādēļ tiem ir jāpaliek ar HIV saistīto slimību ārstēšanā pieredzējuša ārsta ciešā uzraudzībā.

### Miokarda infarkts

Novērojumi ir parādījuši saistību starp miokarda infarktu un abakavīra lietošanu. Pārsvārā novērojumos bija iekļauti pacienti, kas iepriekš saņēmuši antiretrovīrusu terapiju. Klīnisko pētījumu datus miokarda infarkta gadījumu skaits ir ierobežots, un nevar izslēgt nelielu riska pieaugumu. Kopumā pieejamie dati no novērošanas grupām un nejaušinātiem pētījumiem ir nedaudz pretrunīgi, tāpēc nevar ne apstiprināt, ne noliegt cēloņsakarību starp abakavīra terapiju un miokarda infarkta risku. Līdz šim nav konstatēts bioloģiskais mehānisms, kas varētu izskaidrot potenciālo riska pieaugumu. Nozīmējot Kivexa, ir jāveic nepieciešamās darbības visu ietekmējamo riska faktoru (piemēram, smēķēšana, hipertensija, hiperlipidēmija) minimizēšanai.

### Zāļu mijiedarbība

Kivexa nedrīkst lietot kopā ar citām lamivudīnu saturošām zālēm vai ar emtricitabīnu saturošām zālēm.

Lamivudīnu nav ieteicams lietot kombinācijā ar kladribīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Palīgvielas

Kivexa satur azokrāsvielu saulrieta dzeltenais (*sunset yellow*), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Kivexa satur abakavīru un lamivudīnu, tādēļ jebkura mijiedarbība, kas attiecas uz katru atsevišķi, attiecas arī uz Kivexa. Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka nav klīniski nozīmīgas mijiedarbības starp abakavīru un lamivudīnu.

Abakavīru metabolizē UDP-glikuroniltransferāzes (UGT) enzīmi un alkoholdehidrogenāze; abakavīra iedarbību varētu mainīt vienlaicīgi lietoti UGT enzīmus inducējoši vai inhibējoši līdzekļi vai savienojumi, kuri tiek eliminēti ar alkoholdehidrogenāzes starpniecību. Lamivudīns tiek izvadīts caur nierēm. Lamivudīna aktīvā renālā sekrēcija urīnā notiek ar organisko katjonu transportvielu starpniecību (OKT); lamivudīna iedarbība var pastiprināties, ja to lieto vienlaikus ar OKT inhibitoriem.

Citohroma P<sub>450</sub> enzīmu (tādu kā CYP 3A4, CYP 2C9 vai CYP 2D6) nozīme abakavīra un lamivudīna metabolismā ir neliela, kā arī tie neinhibē neinducē šo enzīmu sistēmu. Tādēļ ir maza iespējamība mijiedarbībai ar antiretrovīrusu proteāžu inhibitoriem, ne-nukleozīdiem un citām zālēm, kuras metabolizē lielākā daļā P<sub>450</sub> enzīmu.

Kivexa nedrīkst lietot vienlaikus ar citām lamivudīnu saturošām zālēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tālāk sniegtais uzskaitījums nav uzskatāms par izsmeļošu, taču aptver pētītās zāļu grupas.

<b>Zāles pēc terapeitiskās grupas</b>	<b>Mijiedarbība Vidējās ģeometriskās izmaiņas (%) (Iespējamais mehānisms)</b>	<b>Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu</b>
<b>ANTIRETROVĪRUSU ZĀLES</b>		
Didanozīns/abakavīrs	Mijiedarbība nav pētīta.	Devu pielāgošana nav nepieciešama.
Didanozīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Zidovudīns/abakavīrs	Mijiedarbība nav pētīta.	
Zidovudīns/lamivudīns Zidovudīns 300 mg vienreizēja deva Lamivudīns 150 mg vienreizēja deva	Lamivudīns: AUC ↔ Zidovudīns: AUC ↔	
Emtricitabīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Līdzības dēļ Kivexa nedrīkst lietot vienlaikus ar citiem citidīna analogiem, piemēram, emtricitabīnu.
<b>PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI</b>		
Trimetoprimis/sulfametoksazols (kotrimoksazols)/abakavīrs	Mijiedarbība nav pētīta.	Kivexa devas pielāgošana nav nepieciešama.
Trimetoprimis/sulfametoksazols (kotrimoksazols)/lamivudīns (160 mg/800 mg vienreiz dienā 5 dienas/300 mg vienreizēja deva )	Lamivudīns: AUC ↑40%  Trimetoprimis: AUC ↔ Sulfametoksazols: AUC ↔  (organiskās katjonu transportvielas inhibīcija)	Ja nepieciešama lietošana vienlaikus ar kotrimoksazolu, pacienti klīniski jānovēro. Lielas trimetoprima/ sulfametoksazola devas <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneimonijas (PCP) un toksoplazmozes ārstēšanai nav pētītas, un no to lietošanas jāizvairās.
<b>PRETMIKOBAKTĒRIJU LĪDZEKĻI</b>		
Rifampicīns/abakavīrs	Mijiedarbība nav pētīta.  Iespējama neliela abakavīra koncentrācijas pazemināšanās plazmā UGT indukcijas dēļ.	Nepietiekami dati, lai sniegtu ieteikumus par devu pielāgošanu.
Rifampicīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
<b>PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI</b>		
Fenobarbitāls/abakavīrs	Mijiedarbība nav pētīta.  Iespējama neliela abakavīra koncentrācijas pazemināšanās plazmā UGT indukcijas dēļ.	Nepietiekami dati, lai sniegtu ieteikumus par devu pielāgošanu.
Fenobarbitāls/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Fenitoīns/abakavīrs	Mijiedarbība nav pētīta.  Iespējama neliela abakavīra koncentrācijas pazemināšanās plazmā UGT indukcijas dēļ.	Nepietiekami dati, lai sniegtu ieteikumus par devu pielāgošanu.  Jākontrolē fenitoīna

Fenitoīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	koncentrācija plazmā.
<b>PRETHISTAMĪNA LĪDZEKĻI (HISTAMĪNA H<sub>2</sub> RECEPTORU ANTAGONISTI)</b>		
Ranitidīns/abakavīrs	Mijiedarbība nav pētīta.	Devu pielāgošana nav nepieciešama.
Ranitidīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.  Klīniski nozīmīga mijiedarbība maz ticama. Ranitidīns tikai daļēji tiek eliminēts ar nieru organiskās katjonu transportsistēmas starpniecību.	
Cimetidīns/abakavīrs	Mijiedarbība nav pētīta.	Devu pielāgošana nav nepieciešama.
Cimetidīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.  Klīniski nozīmīga mijiedarbība maz ticama. Cimetidīns tikai daļēji tiek eliminēts ar nieru organiskās katjonu transportsistēmas starpniecību.	
<b>CITOTOKSISKI LĪDZEKĻI</b>		
Kladribīns/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.  <i>In vitro</i> lamivudīns nomāc kladribīna intracelulāro fosforilēšanos, kā rezultātā, lietojot šādu kombināciju klīniskos apstākļos, iespējams kladribīna efektivitātes zuduma risks. Arī dažas klīniskās atrades liecina par iespējamu mijiedarbību starp lamivudīnu un kladribīnu.	Tādēļ lamivudīna lietošana vienlaikus ar kladribīnu nav ieteicama (skatīt 4.4 apakšpunktu).
<b>OPIOĪDI</b>		
Metadons/abakavīrs (40 līdz 90 mg vienreiz dienā 14 dienas/600 mg vienreizēja deva, pēc tam 600 mg divreiz dienā 14 dienas)	Abakavīrs: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓35%  Metadons: CL/F ↑22%	Kivexa devas pielāgošana nav nepieciešama.  Metadona devas pielāgošana vairumam pacientu maz ticama; dažkārt var būt nepieciešama atkārtota metadona devas titrēšana.
Metadons/ lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
<b>RETINOĪDI</b>		
Retinoīdu grupas savienojumi (piem. izotretinoīns)/abakavīrs	Mijiedarbība nav pētīta.  Iespējama mijiedarbība, jo ir kopīgs eliminācijas ceļš, kurā piedalās alkoholdehidrogenāze.	Nepietiekami dati, lai sniegtu ieteikumus par devu pielāgošanu.
Retinoīdu grupas savienojumi (piem. izotretinoīns)/lamivudīns Zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti.	Mijiedarbība nav pētīta.	



<b>DAŽĀDI</b>		
Etanols/abakavīrs (0,7 g/kg vienreizēja deva /600 mg vienreizēja deva)	Abakavīrs: AUC ↑41% Etanols: AUC ↔  (Alkoholdehidrogenāzes inhibīcija)	Devu pielāgošana nav nepieciešama.
Etanols/lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Sorbīta šķīdums (3,2 g , 10,2 g, 13,4 g)/ lamivudīns	Viena deva 300 mg lamivudīna šķīduma iekšķīgai lietošanai  Lamivudīns: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%, 55%.	Ja iespējams, izvairieties no Kivexa ilgstošas lietošanas vienlaicīgi ar zālēm, kuras satur sorbītu vai citus daudzvērtīgos spirtus vai monosaharīdu spirtus ar osmotisku iedarbību (piemēram, ksilītu, mannītu, laktītu, maltītu). Apsveriet biežākas HIV-1 vīrusa slodzes pārbaudes, ja nav iespējams izvairīties no ilgstošas vienlaicīgas lietošanas.

Saīsinājumi: ↑ = palielinājums; ↓ = samazinājums; ↔ = bez būtiskām izmaiņām; AUC = laukums zem koncentrācijas-laika līknes; C<sub>max</sub> = maksimālā novērotā koncentrācija; CL/F = šķietamais perorālais klīrenss

#### Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Pieņemot lēmumu par pretretrovīrusu līdzekļu lietošanu grūtniecēm HIV infekcijas ārstēšanai, kā arī lai novērstu HIV vertikālās transmisijas risku jaundzimušajam, vienmēr ir jāņem vērā dzīvnieku pētījumu dati un klīniskā pieredze ar sievietēm grūtniecības periodā.

Ar abakavīru veiktos pētījumos dzīvniekiem konstatēta toksiska iedarbība uz embriju un augli žurkām, bet ne trušiem. Ar lamivudīnu veiktos pētījumos dzīvniekiem novērots agrīnas embrija bojāejas pieaugums trušiem, bet ne žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Kivexa aktīvās vielas var inhibēt DNS replikāciju šūnās, un abakavīram ir novērota kancerogenitāte dzīvnieku modeļos (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šo atrāžu klīniskā nozīme nav zināma. Pierādīts, ka cilvēkam abakavīrs un lamivudīns šķērso placentas barjeru.

Vairāk nekā 800 grūtniecības iznākumu, kad abakavīrs grūtniecēm lietots pirmajā trimestrī, un vairāk nekā 1000 grūtniecības iznākumu, kad tas lietots otrajā un trešajā trimestrī, neliecina par malformatīvu toksicitāti un toksisku iedarbību uz augli/jaundzimušo. Vairāk nekā 1000 grūtniecības iznākumu, kad lamivudīns grūtniecēm lietots pirmajā trimestrī, un vairāk nekā 1000 grūtniecības iznākumu, kad tas lietots otrajā un trešajā trimestrī, neliecina par malformatīvu toksicitāti un toksisku iedarbību uz augli/jaundzimušo. Nav datu par Kivexa lietošanu grūtniecēm, tomēr ņemot vērā šos esošos datus, malformāciju rašanās risks cilvēkam ir maz ticams.

Attiecībā uz pacientēm, kuras vienlaikus bijušas inficētas ar hepatītu, ārstētas ar lamivudīnu saturošām zālēm, piemēram, Kivexa, un kurām pēc tam iestājusies grūtniecība, jāņem vērā hepatīta atjaunošanās iespējamība, pārtraucot lamivudīna lietošanu.

##### *Mitohondriju disfunkcija*

*In vitro* un *in vivo* ir pierādīts, ka nukleozīdu un nukleotīdu analogi izraisa dažādas pakāpes mitohondriju bojājumus. Ir bijuši ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV-negatīviem zīdaiņiem,

kuri *in utero* un/vai postnatāli ir bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Barošana ar krūti

Abakavīrs un tā metabolīti izdalās žurku mātišu pienā. Abakavīrs izdalās arī mātes pienā cilvēkam.

Ņemot vērā datus par vairāk nekā 200 mātes/bērna pāriem, kam ārstēta HIV infekcija, lamivudīna koncentrācija serumā ar krūti barotiem zīdaiņiem, kuru mātēm ārstē HIV infekciju, ir ļoti maza (< 4% no koncentrācijas serumā mātei) un progresējoši samazinās līdz nenosakāmam līmenim, kad ar krūti barotie zīdaiņi sasniedz 24 nedēļu vecumu. Dati par abakavīra un lamivudīna drošumu, lietojot bērniem līdz trīs mēnešu vecumam, nav pieejami.

HIV inficētām sievietēm nekādā gadījumā neiesaka barot bērnus ar krūti, lai izvairītos no HIV transmisijas.

#### Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka ne abakavīrs, ne lamivudīns nekādā veidā neietekmē fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Apsverot pacienta spējas vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, jāpatur prātā pacienta klīniskais stāvoklis un Kivexa nevēlamo blakusparādību profils.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma raksturojuma kopsavilkums

Blakusparādības, par kurām ziņots lietojot Kivexa, ir līdzīgas ar abakavīra un lamivudīna drošuma profilu, lietojot tos kā atsevišķas zāles. Par daudzām blakusparādībām nav zināms, vai tās ir saistāmas ar aktīvo vielu, citu HIV ārstēšanai lietojamo zāļu lietošanu vai pašu slimību.

Daudzas no tabulā uzskaitītajām blakusparādībām bieži (slikta dūša, vemšana, caureja, drudzis, letarģija, izsitumi) rodas pacientiem ar abakavīra hipersensitivitāti. Tādēļ pacienti ar jebkuru no šiem simptomiem rūpīgi jāizvērtē attiecībā uz hipersensitivitātes reakcijas iespēju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ļoti reti ir ziņots par *erythema multiforme*, Stīvensa-Džonsona sindromu vai toksisku epidermas nekrolīzi, kuru gadījumā nevarēja pilnīgi izslēgt abakavīra hipersensitivitāti. Šādos gadījumos abakavīru saturošu zāļu lietošana jāpārtrauc pavisam.

#### Blakusparādību kopsavilkuma tabula

Nevēlamās blakusparādības, par kurām uzskata, ka tās vismaz varētu būt saistītas ar abakavīru vai lamivudīnu ir uzskaitītas pa orgānu sistēmām, orgānu klasēm un absolūtā biežuma. To sastopamība tiek definēta kā: ļoti bieži (>1/10), bieži (>1/100 līdz <1/10), retāk (>1/1000 līdz <1/100), reti (>1/10 000 līdz <1/1000), ļoti reti (<1/10 000).

Orgānu sistēma	Abakavīrs	Lamivudīns
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		<i>Retāk:</i> neitropēnija un anēmija (abas blakusparādības dažos gadījumos izpaužas smagi), trombocitopēnija <i>Ļoti reti:</i> izolēta sarkano šūnu aplāzija
Imūnās sistēmas traucējumi	<i>Bieži:</i> hipersensitivitāte	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<i>Bieži:</i> anoreksija <i>Ļoti reti:</i> laktacidoze	<i>Ļoti reti:</i> laktacidoze
Nervu sistēmas traucējumi	<i>Bieži:</i> galvassāpes	<i>Bieži:</i> galvassāpes, bezmiegs <i>Ļoti reti:</i> ir ziņojumi par perifēras neiropātijas (vai parestēziju) gadījumiem
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		<i>Bieži:</i> klepus, simptomi no deguna puses
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<i>Bieži:</i> slikta dūša, vemšana, diareja <i>Reti:</i> ir ziņojumi par pankreatītu, bet tā cēloniskā saistība ar abakavīru ir neskaidra	<i>Bieži:</i> slikta dūša, vemšana, sāpes vai spazmas vēderā, diareja <i>Reti:</i> seruma amilāzes līmeņa paaugstināšanās. Ir ziņojumi par pankreatīta gadījumiem
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		<i>Retāk:</i> aknu enzīmu (AsAT, AlAT) līmeņu tranzitora paaugstināšanās <i>Reti:</i> hepatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	<i>Bieži:</i> izsitumi (bez sistēmiskiem simptomiem) <i>Ļoti reti:</i> <i>erythema multiforme</i> , Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermālā nekrolīze	<i>Bieži:</i> izsitumi, alopēcija <i>Reti:</i> angioedēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		<i>Bieži:</i> artralģijas, muskuļu darbības traucējumi <i>Reti:</i> rabdomiolīze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	<i>Bieži:</i> drudzis, letarģija, nogurums	<i>Bieži:</i> nogurums, vājums, drudzis

### Atsevišķu blakusparādību apraksts

#### Hipersensitivitāte pret abakavīru

Turpmāk norādītas HSR pazīmes un simptomi. Tie atklāti vai nu klīniskos pētījumos, vai pēcreģistrācijas perioda laikā. Simptomi, par kuriem ziņots **vismaz 10% pacientu** ar hipersensitivitātes reakciju, atzīmēti treknrakstā.

Gandrīz visiem pacientiem, kuriem rodas hipersensitivitātes reakcija, sindroma sastāvdaļa ir drudzis un/vai izsitumi (parasti makulopapulozi vai urtikāri), tomēr ir bijušas arī reakcijas bez izsitumiem vai drudža. Citi galvenie simptomi ir kuņģa-zarnu trakta, elpošanas vai vispārēji simptomi, piemēram, letarģija un savārgums.

<i>Āda</i>	<b>Izsitumi</b> (parasti makulopapulozi vai nātrene)
<i>Kuņģa- zarnu trakts</i>	<b>Slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā</b> , čūlu veidošanās mutes dobumā
<i>Elpceļi</i>	<b>Apgrūtināta elpošana, klepus</b> , kakla sāpes, pieaugušo respiratorā distresa sindroms, elpošanas mazspēja
<i>Dažādi</i>	<b>Drudzis, letarģija, savārgums</b> , tūska, limfadenopātija, hipotensija, konjunktivīts, anafilakse
<i>Neiroloģija/Psichiatrija</i>	<b>Galvassāpes</b> , parestēzijas
<i>Hematoloģija</i>	Limfopēnija
<i>Aknas/aizkuņģa dziedzeris</i>	<b>Paaugstināti aknu funkcionālo testu rādītāju rezultāti</b> , hepatīts, aknu mazspēja
<i>Skeleta-muskuļu sistēma</i>	<b>Mialģija</b> , retos gadījumos miolīze, artralģija, kreatinīna fosfokināzes līmeņa paaugstināšanās
<i>Uroloģija</i>	Paaugstināts kreatinīna līmenis, nieru mazspēja

Ja ārstēšana tiek turpināta, ar šo HSR saistītie simptomi pastiprinās un var apdraudēt dzīvību, un retos gadījumos izraisīt nāvi.

Abakavīru saturošu zāļu lietošanas atsākšana pēc abakavīra HSR izraisa simptomu drīzu atkātošanos dažu stundu laikā. Atkārtotā epizode parasti ir smagāka par sākotnējo un var izpausties ar dzīvībai bīstamu hipotensiju un nāves iestāšanos. Līdzīgas reakcijas pēc abakavīra lietošanas atsākšanas retos gadījumos radušās arī pacientiem, kuriem pirms abakavīra lietošanas pārtraukšanas bija tikai viens no galvenajiem hipersensitivitātes simptomiem (skatīt iepriekš); un ļoti retos gadījumos tās novērotas arī pacientiem, kas atsākuši terapiju, ja iepriekš HSR simptomu nav bijis (t. i., pacientiem, kuriem iepriekš bijusi šķietami laba abakavīra panesamība).

#### *Vielmaiņas raksturlielumi*

Preretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms*

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu kombinētas antiretrovīrusu terapijas uzsākšanas laikā var attīstīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskām vai reziduālām oportūnistiskām infekcijām. Imūnsistēmas reaktivācijas gadījumā ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, par Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), taču ziņotais traucējumu parādīšanās laiks ir dažāds, un tie var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Osteonekroze*

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai *CART* ietekmei. Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

## *Pediatriskā populācija*

Drošuma datubāze, kas pamato lietošanu bērniem vienu reizi dienā, ir iegūta pētījumā ARROW (COL105677), kura laikā 669 bērni ar HIV-1 infekciju (vecumā no 12 mēnešiem līdz ≤17 gadiem), saņēma abakavīru un lamivudīnu vienu vai divas reizes dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šajā populācijā 104 bērni ar HIV-1 infekciju un ķermeņa masu vismaz 25 kg saņēma abakavīru un lamivudīnu Kivexa veidā vienu reizi dienā. Bērniem pēc zāļu lietošanas vienu vai divas reizes dienā netika novērotas ar drošumu saistītas papildu problēmas salīdzinājumā ar pieaugušajiem.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Nav noteikti īpaši simptomi vai pazīmes pēc akūtas abakavīra vai lamivudīna pārdozēšanas, izņemot tos, kas minēti kā blakusparādības.

Pārdozēšanas gadījumā jānovēro, vai pacientam neparādās toksicitātes pazīmes (skatīt 4.8. apakšpunktu) un pēc nepieciešamības jānodrošina standarta balstterapija. Tā kā lamivudīnu var izdalīt ar dialīzes palīdzību, pārdozēšanas ārstēšanā var tikt izmantota nepārtraukta hemodialīze, tomēr tas nav pētīts. Nav zināms, vai abakavīru var izvadīt ar peritoneālās dialīzes vai hemodialīzes palīdzību.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai, kombinācijas. ATĶ kods: J05AR02.

*Darbības mehānisms:* Abakavīrs un lamivudīns ir NRTI un spēcīgi selektīvi HIV-1 un HIV-2 replikācijas inhibitori (LAV2 un EHO). Gan abakavīru, gan lamivudīnu sekvenciāli metabolizē intracelulārās kināzes līdz attiecīgajam 5'-trifosfātam (TP), kas ir aktīvās vielas. Lamivudīna-TP un karbovir-TP (abakavīra aktīvā trifosfāta forma) ir HIV reversās transkriptāzes (RT) substrāti un konkurējoši inhibitori. Tomēr to galvenā pretvīrusu aktivitāte tiek sasniegta monofosfāta formā iekļaujoties vīrusa DNS ķēdē, kas rada ķēdes termināciju. Abakavīra un lamivudīna trifosfāti uzrāda ievērojami zemāku afinitāti pret saimnieka šūnu DNS polimerāzēm.

Lietojot lamivudīnu un citus pretretrovīrusu līdzekļus, *in vitro* netika novērota antagonistiska darbība (pārbaudītie līdzekļi: didanozīns, nevirapīns un zidovudīns). Lietojot abakavīru kombinācijās ar nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI) didanozīnu, emtricitabīnu, stavudīnu, tenofovīru vai zidovudīnu, nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru (NNRTI) nevirapīnu vai proteāzes inhibitoru (PI) amprenavīru, abakavīra pretvīrusu aktivitāte šūnu kultūrās netika antagonizēta.

### Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

Pierādīts, ka gan abakavīrs, gan lamivudīns nomāc HIV laboratorijas celmu un klīnisko izolātu vairošanos vairāku veidu šūnās, arī transformētās T šūnu līnijās, no monocītiem/makrofāgiem iegūtās līnijās un primārās aktivētu perifēro asiņu limfocītu (*peripheral blood lymphocytes*; PBL) un monocītu/makrofāgu kultūrās. Zāļu koncentrācija, kāda nepieciešama, lai ietekmētu vīrusu vairošanos par 50% (EC<sub>50</sub>), vai 50% inhibējošā koncentrācija (IC<sub>50</sub>) bija atkarīga no vīrusu un saimniekšūnu veida.

Abakavīra vidējā  $EC_{50}$  pret HIV-1III<sub>B</sub> un HIV-1HXB2 laboratorijas celmiem bija robežās no 1,4 līdz 5,8  $\mu$ M. Lamivudīna mediānās jeb vidējās  $EC_{50}$  vērtības pret HIV-1 laboratorijas celmiem bija robežās no 0,007 līdz 2,3  $\mu$ M. Vidējā  $EC_{50}$  pret HIV-2 laboratorijas celmiem (LAV2 un EHO) bija robežās no 1,57 līdz 7,5  $\mu$ M abakavīram un no 0,16 līdz 0,51  $\mu$ M lamivudīnam.

Abakavīra  $EC_{50}$  vērtības pret HIV-1 M grupas apakštīpiem (A-G) bija robežās no 0,002 līdz 1,179  $\mu$ M, pret O grupu no 0,022 līdz 1,21  $\mu$ M un pret HIV-2 izolātiem no 0,024 līdz 0,49  $\mu$ M. Lamivudīnam  $EC_{50}$  vērtības pret HIV-1 apakštīpiem (A-G) bija robežās no 0,001 līdz 0,170  $\mu$ M, pret O grupu no 0,030 līdz 0,160  $\mu$ M un pret HIV-2 izolātiem no 0,002 līdz 0,120  $\mu$ M perifēro asiņu mononukleārās šūnās.

HIV-1 sākotnējos paraugus no iepriekš neārstētiem pacientiem bez aminoskābju substitūcijām, kas būtu saistītas ar *rezistenci*, novērtēja, izmantojot vairāku ciklu Virco Antivirogram™ testu (n=92 no COL40263) vai viena cikla Monogram Biosciences PhenoSense™ testu (n=138 no ESS30009). Iegūtās mediānās  $EC_{50}$  vērtības abakavīram bija attiecīgi 0,912  $\mu$ M (diapazons: 0,493 – 5,017  $\mu$ M) un 1,26  $\mu$ M (diapazons: 0,72 – 1,91  $\mu$ M), un mediānās  $EC_{50}$  vērtības lamivudīnam attiecīgi 0,429  $\mu$ M (diapazons: 0,200 – 2,007  $\mu$ M) un 2,38  $\mu$ M (1,37 – 3,68  $\mu$ M).

Visās fenotipiskā jutīguma analīzēs klīniskiem izolātiem, kas iegūti no pretretrovīrusu līdzekļus iepriekš nesaņēmušiem pacientiem, kuri ir inficēti ar M grupas ne-B apakštipa HIV-1, trīs pētījumos konstatēja, ka visi vīrusi ir pilnībā jutīgi gan pret abakavīru, gan lamivudīnu; vienā pētījumā analizēja 104 izolātus, kuru vidū bija A un A1 (n=26), C (n=1), D (n=66) apakštipu vīrusi un cirkulējošas rekombinantās formas (CRF) AD (n=9), CD (n=1) un salikts starppapakštipu rekombinants cpx variants (n=1), otrā pētījumā analizēja 18 izolātus, to vidū G apakštipu (n=14) un CRF\_AG (n=4) no Nigērijas, bet trešajā pētījumā analizēja sešus izolātus (n=4 CRF\_AG, n=1 A un n=1 nenoteikts) no Abidžānas (Kotdivuārā).

HIV-1 izolāti (CRF01\_AE, n=12; CRF02\_AG, n=12; un C apakštīps vai CRF\_AC, n=13) no 37 neārstētiem pacientiem Āfrikā un Āzijā bija jutīgi pret abakavīru ( $IC_{50}$  izmaiņas <2,5 reizes) un lamivudīnu ( $IC_{50}$  izmaiņas <3,0 reizes), izņemot divus CRF02\_AG izolātus ar 2,9 un 3,4 reizu lielām izmaiņām abakavīram. O grupas izolāti no pretvīrusu līdzekļus iepriekš nesaņēmušiem pacientiem, kuriem pārbaudīja lamivudīna iedarbību, bija ļoti jutīgi.

Abakavīra un lamivudīna kombinācijai pierādīta pretvīrusu aktivitāte šūnu kultūrā pret ne-B apakštipa izolātiem un HIV-2 izolātiem ar līdzvērtīgu pretvīrusu aktivitāti kā B apakštipa izolātiem.

## Rezistence

### *In vivo rezistence*

*In-vitro* notika pret abakavīru rezistentu HIV-1 izolātu selekcija no dabīgiem HIV-1 (HXB2) celmiem, un tā saistīta ar specifiskām genotipa pārmaiņām RT kodona reģionā (kodoni M184V, K65R, L74V un Y115). Vispirms notika selekcija M184V mutācijai, un tā rezultātā  $IC_{50}$  palielinājās divas reizes. Turpinot apstrādi ar zālēm pieaugošā koncentrācijā, notika vīrusu ar dubultu RT mutāciju 65R/184V un 74V/184V vai ar trīskāršu RT mutāciju 74V/115Y/184V selekcija. Divas mutācijas izraisīja abakavīra jutīguma pārmaiņas 7 – 8 reizes un, lai jutīgums mainītos vairāk nekā 8 reizes, bija nepieciešama trīs mutāciju kombinācija. Apstrādājot pret zidovudīnu rezistentu klīnisku izolātu RTMC, arī tika selektēta M184V mutācija.

*Rezistence in vitro*: HIV-1 rezistencē pret lamivudīnu iesaistās M184I vai, vēl biežāk, M184V aminoskābes maiņa tuvu vīrusa RT aktīvajai vietai. Apstrādājot HIV-1 (HXB2) ar pieaugošām 3TC koncentrācijām, savairojās vīrusi ar izteiktu (> 100 līdz > 500 reizu) rezistenci pret lamivudīnu, un ātri tika selektēta RT M184I vai V mutācija.  $IC_{50}$  dabīga tipa HXB2 ir 0,24 – 0,6  $\mu$ M, bet  $IC_{50}$  M184V saturošam HXB2 ir >100 - 500  $\mu$ M.

## Pretvīrusu terapija atbilstoši genotipiskai/fenotipiskai rezistencei

### *In vivo rezistence (terapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem)*

M184V vai M184I varianti rodas ar HIV-1 inficētiem pacientiem, kas ārstēti ar lamivudīnu saturošu pretretrovīrusu terapiju.

Vairumam pacientu, kam pivotālos klīniskos pētījumos, lietojot abakavīru saturošu shēmu, neradās viroloģiska atbildreakcija, iegūtos izolātos pierādīja vai nu ar NRTI nesaistītas pārmaiņas no sākumstāvokļa (45%) vai tikai M184V vai M184I selekciju (45%). Kopumā M184V vai M184I selekcijas biežums bija liels (54%), un L74V (5%), K65R (1%) un Y115F (1%) selekcija bija retāka (skatīt tabulu tālāk). Tika atklāts, ka zidovudīna iekļaušana shēmā mazināja L74V un K65R selekcijas biežumu abakavīra klātbūtnē (ar zidovudīnu: 0/40, bez zidovudīna: 15/192, 8%).

Terapija	Abakavīrs + Combivir <sup>1</sup>	Abakavīrs + lamivudīns + NNRTI	Abakavīrs + lamivudīns + PI (vai PI/ritonavirs)	Kopā
<b>Pacientu skaits</b>	282	1094	909	2285
<b>Viroloģiskas ārstēšanas neveiksmju skaits</b>	43	90	158	306
<b>Genotipu skaits terapijas laikā</b>	40 (100%)	51 (100%) <sup>2</sup>	141 (100%)	232 (100%)
<b>K65R</b>	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
<b>L74V</b>	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
<b>Y115F</b>	0	2 (4%)	0	2 (1%)
<b>M184V/I</b>	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
<b>TAM<sup>3</sup></b>	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir ir lamivudīna un zidovudīna fiksētas devas kombinācija

2. Ietver trīs neviroloģiskas ārstēšanas neveiksmes un četras neapstiprinātas viroloģiskas ārstēšanas neveiksmes.

3. Pacientu skaits ar  $\geq 1$  timidīna analoģu mutāciju (TAM).

TAM var tikt konstatētas, lietojot timidīna analogus kopā ar abakavīru. Vienā metaanalīzē no sešiem klīniskiem pētījumiem TAM netika atlasītas, lietojot shēmas, kas satur abakavīru bez zidovudīna (0/127), bet tika atrastas, lietojot shēmas, kas satur abakavīru un timidīna analoģu zidovudīnu (22/86, 26%).

### *In vivo rezistence (pacientiem, kas iepriekš saņēmuši terapiju)*

M184V vai M184I varianti rodas HIV-1 inficētiem pacientiem, kas ārstēti ar lamivudīnu saturošu pretretrovīrusu terapiju un rada augsta līmeņa rezistenci pret lamivudīnu. *In vitro* iegūtie dati vedina domāt, ka lamivudīna lietošanas turpināšana antiretrovīrusu terapijā, neskatoties uz M184V mutācijas attīstību, var nodrošināt reziduālu antiretrovīrusu aktivitāti (iespējams, novājinot vīrusus). Šī atklājuma klīniskā nozīme nav noskaidrota. Pieejamie klīniskie dati patiešām ir ļoti ierobežoti un neļauj izdarīt nekādus ticamus secinājumus par šo jautājumu. Jebkurā gadījumā priekšroka dodama NRTI, pret kuriem ir saglabāta jutība, terapijas uzsākšanai, nevis lamivudīna terapijas turpināšanai. Tāpēc, ja radusies M184V mutācija, lamivudīna terapijas turpināšana jāapsver tikai tādā gadījumā, ja nav pieejami citi aktīvi NRTI.

Klīniski nozīmīga jutības mazināšanās pret abakavīru novērota klīniskos izolātos, kas iegūti no pacientiem ar nekontrolētu vīrusa replikāciju, kas iepriekš ārstēti ar citiem nukleozīdu inhibitoriem un ir rezistenti pret tiem. Metaanalīzēs no pieciem klīniskiem pētījumiem, kur terapijas pastiprināšanai tika pievienots ABC, no 166 personām 123 (74%) bija M184V/I, 50 (30%) bija T215Y/F, 45 (27%)

bija M41L, 30 (18%) bija K70R un 25 (15%) bija D67N. K65R neradās un L74V un Y115F bija retāk sastopami ( $\leq 3\%$ ). Paredzamās genotipa vērtības loģistiskās regresijas modelēšana (kas pielāgota HIV-1RNS [vRNS] līmenim plazmā sākumstāvoklī, CD4+ šūnu skaitam, iepriekšējo pretretrovīrusa terapiju skaitam un ilgumam) pierādīja 3 vai vairākas ar NRTI rezistenci saistītas mutācijas, kas radīja mazinātu atbildreakciju 4. nedēļā ( $p=0,015$ ) vai 4 vai vairākas mutācijas vidēji 24. nedēļā ( $p\leq 0,012$ ). Turklāt 69 ieviešanas komplekss vai Q151M mutācija, ko parasti konstatē kombinācijā ar A62V, V751, F77L un F116Y, izraisa augstu rezistenci pret abakavīru.

Reversās transkriptāzes mutācija sākumstāvoklī	4. nedēļa (n = 166)		
	n	Vidējā pārmaiņa vRNS ( $\log_{10}$ c/ml)	Procenti ar <400 kopijām/ml vRNS
Nav	15	-0,96	40%
Tikai M184V	75	-0,74	64%
Jebkura viena NRTI mutācija	82	-0,72	65%
Jebkuras divas ar NRTI saistītas mutācijas	22	-0,82	32%
Jebkuras trīs ar NRTI saistītas mutācijas	19	-0,30	5%
Četras vai vairākas ar NRTI saistītas mutācijas	28	-0,07	11%

#### *Fenotipiska rezistence un krusteniska rezistence*

Lai rastos fenotipiska rezistence pret abakavīru, nepieciešama M184V klātbūtne kopā ar vismaz vēl vienu citu abakavīra selektētu mutāciju vai M184V klātbūtne kopā ar multiplām TAM. Fenotipiska krusteniska rezistence pret citiem NRTI ar atsevišķu M184V vai M184I mutāciju ir neliela. Zidovudīnam, didanozīnam, stavudīnam un tenofoviram saglabājas pretretrovīrusu aktivitāte pret šādiem HIV-1 variantiem. Tomēr M184V klātbūtne kopā ar K65R izraisa krusteniskās rezistences pieaugumu starp abakavīru, tenofovīru, didanozīnu un lamivudīnu, un M184V klātbūtne kopā ar L74V izraisa krusteniskās rezistences pieaugumu starp abakavīru, didanozīnu un lamivudīnu. M184V klātbūtne kopā ar Y115F izraisa krusteniskās rezistences pieaugumu starp abakavīru un lamivudīnu. Viegli pieejamie genotipiskās zāļu rezistences interpretēšanas algoritmi un tirdzniecībā pieejamie jutīguma testi ļauj noteikt samazinātas aktivitātes klīniskās robežvērtības abakavīram un lamivudīnam kā atsevišķām zāļu vienībām, prognozējot jutīgumu, daļēju jutīgumu vai rezistenci, pamatojoties uz tiešu jutīguma mērījumu vai HIV-1 rezistences fenotipa aprēķinu pēc vīrusa genotipa. Šo pašlaik ieteikto rezistences algoritmu izmantošana var palīdzēt nodrošināt abakavīra un lamivudīna pareizu lietošanu.

Krusteniskā rezistence starp abakavīru vai lamivudīnu un citu grupu pretretrovīrusu līdzekļiem, piemēram, PI vai NNRTI, ir maz ticama.

#### Klīniskā pieredze

Klīniskā pieredze ar abakavīra un lamivudīna kombināciju, lietojot vienreiz dienā, galvenokārt balstīta uz četriem pētījumiem iepriekš neārstētiem pacientiem - CNA30021, EPZ104057 (HEAT pētījums), ACTG5202 un CNA109586 (ASSERT pētījums), un uz diviem pētījumiem iepriekš ārstētiem pacientiem - CAL30001 un ESS30008.



### Pacienti, kas iepriekš nav saņēmuši terapiju

Abakavīra un lamivudīna kombinācija vienu reizi dienā tika izmantota 48 nedēļas ilgā, daudzcentru, dubultmaskētā, kontrolētā pētījumā (CNA30021), kurā piedalījās 770 HIV inficēti, terapiju iepriekš nesaņēmuši pacienti. Tie bija primāri asimptomātiski HIV inficēti pacienti (CDC stadija A). Pacienti tika randomizēti saņemt vai nu abakavīru (ABC) 600 mg vienu reizi dienā vai 300 mg divas reizes dienā, kombinācijā ar lamivudīnu 300 mg vienu reizi dienā un efavirenzu 600 mg vienu reizi dienā. Rezultāti atbilstoši apakšgrupai ir apkopoti sekojošā tabulā:

### **Efektivitātes iznākums 48. nedēļā CNA30021 pētījumā pēc sākotnējās HIV-1 RNS un CD4 kategorijas (ITT-E TLOVR ART iepriekš nesaņēmuši pacienti).**

	<b>ABC vienreiz dienā +3TC+EFV (n=384)</b>	<b>ABC divreiz dienā +3TC+EFV (n=386)</b>
<b>ITT-E populācija TLOVR analīze</b>	Proporcija ar HIV-1 RNS <50 kopijas/ml	
<b>Visi pacienti</b>	253/384 (66%)	261/386 (68%)
<b>Sākotnējā RNS kategorija &lt;100 000 kopijas/ml</b>	141/217 (65%)	145/217 (67%)
<b>Sākotnējā RNS kategorija ≥100 000 kopijas/ml</b>	112/167 (67%)	116/169 (69%)
<b>Sākotnējā CD4 kategorija &lt;50</b>	3/ 6 (50%)	4/6 (67%)
<b>Sākotnējā CD4 kategorija 50-100</b>	21/ 40 (53%)	23/37 (62%)
<b>Sākotnējā CD4 kategorija 101-200</b>	57/ 85 (67%)	43/67 (64%)
<b>Sākotnējā CD4 kategorija 201-350</b>	101/143 (71%)	114/170 (67%)
<b>Sākotnējā CD4 kategorija &gt;350</b>	71/109 (65%)	76/105 (72%)
<b>HIV RNS samazinājums par &gt;1 log vai &lt;50 kopijas/ml Visi pacienti</b>	372/384 (97%)	373/386 (97%)

Abos terapijas režīmos novēroja līdzīgu klīnisko efektu (terapijas atšķirības novērtējums: -1,7, 95% CI-8,4, 4,9). No šiem rezultātiem ar 95% ticamību var secināt, ka patiesā atšķirība nav lielāka par 8,4% par labu zāļu lietošanai divas reizes dienā. Šī iespējamā starpība ir pietiekami maza, lai izdarītu vispārējus secinājumus par abakavīra lietošanas priekšrocībām vienu vai divas reizes dienā.

Abās ārstēšanas grupās bija zems, līdzīgs vispārējās virusoloģiskās atbildes iztrūkums (vīrusa slodze >50 kopijām/ml) (attiecīgi 10% un 8%). Nelielā grupā, kas tika izmantota genotipiskai analizēšanai, bija tendence uz augstāku ar NRTI saistītu mutāciju daudzumu grupā, kura saņēma abakavīru vienu reizi dienā salīdzinot ar tiem, kas saņēma abakavīru divas reizes dienā. Konkrētus secinājumus no tā nevar izdarīt ierobežotā datu apjoma dēļ šajā pētījumā.

Dažos salīdzinošos Kivexa pētījumos, *t.i.*, HEAT, ACTG5202 un ASSERT, iegūti pretrunīgi dati:

EPZ104057 (HEAT pētījums) bija nejaušināts, dubultmaskēts, ar pielāgotu placebo kontrolēts, 96 nedēļas ilgs daudzcentru pētījums, un tā primārais mērķis bija novērtēt abakavīra/lamivudīna (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) un tenofovīra/emtricitabīna (TDF/FTC, 300 mg/200 mg) relatīvo efektivitāti HIV inficētiem, iepriekš neārstētiem pieaugušajiem, katru no shēmām lietojot vienreiz dienā kombinācijā ar lopinavīru/ritonavīru (LPV/r, 800 mg/200 mg). Primāro efektivitātes analīzi veica pēc 48 nedēļām, pētījumu turpinot līdz 96. nedēļai, un pierādīja līdzvērtīgumu. Rezultāti apkopoti tālāk:

**Virusoloģiskā atbildes reakcija, pamatojoties uz plazmas HIV-1 RNS līmeni <50 kopijām/ml  
Terapiju saņēmusī ITT populācija, iekļaujot M=F terapijas maiņu**

Virusoloģiskā atbildes reakcija	ABC/3TC +LPV/r (N = 343)		TDF/FTC + LPV/r (N = 345)	
	48. nedēļa	96. nedēļa	48. nedēļa	96. nedēļa
<b>Kopējā atbildes reakcija (stratificēta pēc sākotnējā HIV-1 RNS līmeņa)</b>	231/343 (68%)	205/343 (60%)	232/345 (67%)	200/345 (58%)
<b>Atbildes reakcija atbilstoši sākotnējam HIV-1 RNS līmenim &lt;100 000 kopijas/ml</b>	134/188 (71%)	118/188 (63%)	141/205 (69%)	119/205 (58%)
<b>Atbildes reakcija atbilstoši sākotnējam HIV-1 RNS līmenim ≥100 000 kopijas/ml</b>	97/155 (63%)	87/155 (56%)	91/140 (65%)	81/140 (58%)

Abām shēmām novēroja līdzīgu virusoloģisko atbildes reakciju (terapijas veidu atšķirību aprēķins 48. nedēļā: 0,39%, 95% TI: -6,63, 7,40).

ACTG 5202 pētījums bija daudzcentru, salīdzinošs, nejaušināts pētījums, kurā dubultmaskētā veidā lietoja abakavīru/lamivudīnu vai emtricitabīnu/tenofovīru kombinācijā ar atklātā veidā lietotu efavirenzu vai atazanavīru/ritonavīru iepriekš neārstētiem ar HIV-1 inficētiem pacientiem. Pacientus sadalīja grupās atlaes laikā pēc HIV-1 RNS līmeņa - < 100 000 un ≥ 100 000 kopijas/ml.

ACTG 5202 pētījuma starpanalīze liecināja, ka pacientiem, kam atlaes laikā vīrusu slodze bija ≥100 000 kopijas/ml, abakavīra/lamivudīna lietošana bija saistīta ar statistiski ticami lielāku virusoloģiskās neefektivitātes risku (definēts kā vīrusu slodze >1000 kopijas/ml pēc 16 nedēļām vai vēlāk līdz 24 nedēļām, vai HIV-RNS līmenis >200 kopijas/ml pēc 24 nedēļām vai vēlāk), salīdzinot ar emtricitabīnu/tenofovīru (aprēķinātā riska attiecība: 2,33, 95% TI: 1,46, 3,72, p=0,0003). Datu drošuma uzraudzības padome (*Data Safety Monitoring Board*; DSMB) novēroto efektivitātes atšķirību dēļ ieteica apsvērt izmaiņas terapijā visiem pacientiem augstas vīrusu slodzes grupā. Pacienti zemas vīrusu slodzes grupā turpināja dalību pētījumā, saņemot terapiju maskētā veidā.

Analizējot datus zemas vīrusu slodzes grupas pacientiem, pierādāmas atšķirības starp nukleozīdu shēmām, vērtējot pacientu daļu, kam 96. nedēļā nav vērojama virusoloģiska neefektivitāte, nekonstatēja. Rezultāti parādīti tālāk:

- 88,3%, lietojot ABC/3TC, salīdzinājumā ar 90,3%, lietojot TDF/FTC un atazanavīru/ritonavīru kā trešās zāles, terapijas atšķirība -2,0% (95% TI -7,5%, 3,4%),

- 87,4%, lietojot ABC/3TC, salīdzinājumā ar 89,2%, lietojot TDF/FTC un efavirenzu kā trešās zāles, terapijas atšķirība -1,8% (95% TI -7,5%, 3,9%).

CNA109586 (ASSERT pētījums), daudzcentru, atklāts, nejaušināts abakavīra/lamivudīna (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) un tenofovīra/emtricitabīna (TDF/FTC, 300 mg/200 mg) pētījums, katru shēmu lietojot vienreiz dienā kopā ar efavirenzu (EFV, 600 mg) ART nesaņēmušiem, HLA-B\*5701 negatīviem, ar HIV-1 inficētiem pieaugušajiem. Virusoloģiskie rezultāti ir apkopoti tālāk tabulā:

**Virusoloģiskā atbildes reakcija pēc 48 nedēļām terapiju saņēmušai ITT populācijai ar <50 kopijām/ml TLOVR**

	<b>ABC/3TC + EFV (N =192)</b>	<b>TDF/FTC + EFV (N =193)</b>
<b>Kopējā atbildes reakcija</b>	114/192 (59%)	137/193 (71%)
<b>Atbildes reakcija atbilstoši sākotnējam HIV-1 RNS līmenim &lt;100 000 kopijas/ml</b>	61/95 (64%)	62/83 (75%)
<b>Atbildes reakcija atbilstoši sākotnējam HIV-1 RNS līmenim ≥100 000 kopijas/ml</b>	53/97 (55%)	75/110 (68%)

48. nedēļā virusoloģisko atbildes reakciju ABC/3TC grupā novēroja retāk nekā TDF/FTC grupā (terapijas atšķirību aprēķins: 11,6%, 95% TI: 2,2, 21,1).

Pacienti, kas iepriekš ir saņēmuši terapiju

Divos pētījumos, CAL30001 un ESS30008, iegūtie dati pierādīja, ka Kivexa, lietojot vienreiz dienā, ir līdzīga virusoloģiskā efektivitāte kā lietojot 300 mg abakavīra divreiz dienā un 300 mg lamivudīna vienreiz dienā vai 150 mg divreiz dienā iepriekš ārstētiem pacientiem.

Pētījumā CAL30001 182 pacienti, kuri iepriekš virusoloģiski neveiksmīgi saņēmuši terapiju, tika randomizēti un saņēma vai nu Kivexa vienu reizi dienā vai abakavīru 300 mg divas reizes dienā ar lamivudīnu 300 mg vienu reizi dienā, abus kombinācijā ar tenofoviru un PI vai NNRTI 48 nedēļas ilgi. Novēroja līdzīgu HIV-1 RNS līmeņa samazināšanos, nosakot to kā vidējais laukums zem līknes mīnus pamata līmenis, kas liecina, ka Kivexa grupā rezultāts nebija sliktāks kā grupai, kurā lietoja abakavīru un lamivudīnu divreiz dienā (AAUCMB,  $-1,65 \log_{10}$  kopijas/ml pret  $-1,83 \log_{10}$  kopijām/ml attiecīgi, 95% CI  $-0,013, 0,38$ ). Pacientu proporcijas ar HIV-1 RNS <50 kopijām/ml (50% pret 47%) un <400 kopijām/ml (54% pret 57%) 48. nedēļā arī bija līdzīgas abās grupās (ITT populācijai). Tomēr, tā kā iekļauti bija tikai pacienti ar vidēju pieredzi terapijas saņemšanā, nelīdzsvarotu sākotnējo vīrusa slodzi līdz iekļaušanai grupās, šie rezultāti jāinterpretē uzmanīgi.

Pētījumā ESS30008 260 pacienti ar vīrusa supresiju pēc pirmās izvēles terapijā saņemto abakavīru 300 mg plus lamivudīnu 150 mg, abus divas reizes dienā un PI vai NNRTI, tika randomizēti turpināt saņemt to pašu vai Kivexa ar PI vai NNRTI 48 nedēļas ilgi. Dati 48. nedēļā liecināja, ka Kivexa grupā ir līdzīgi rezultāti (ne sliktāki) salīdzinot ar abakavīra un lamivudīna grupu, pamatojoties uz pacientu ar HIV-1 RNS<50 kopijām/ml proporciju (attiecīgi 90% un 85%, 95% CI  $-2,7, 13,5$ ).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nav noteicis genotipiskā jutīguma vērtējumu (*genotypic sensitivity score*; GSS) abakavīra/lamivudīna kombinācijai. Iepriekš ārstētu pacientu proporcija CAL30001 pētījumā ar HIV-RNS <50 kopijas/ml 48. nedēļā pēc genotipiskā jutīguma vērtējuma, lietojot optimizētu pamatterapiju (*optimized background therapy*; OBT), ir norādīta tabulā. Novērtēja arī lielo IAS-USA definēto mutāciju ietekmi uz rezistenci pret abakavīru vai lamivudīnu un ar multi-NRTI rezistenci saistīto mutāciju pret sākotnējo mutāciju skaita ietekmi uz atbildes reakciju. GSS ieguva no Monogram ziņojumiem, kuros jutīgiem vīrusiem piešķīra vērtības '1-4', ņemot vērā shēmā iekļauto zāļu skaitu, un vīrusiem ar samazinātu jutīgumu piešķīra vērtību '0'. Genotipiskā jutīguma vērtējums pētījuma sākumā nebija iegūts visiem pacientiem. Līdzīgai pacientu daļai grupās, kas lietoja abakavīru vienreiz dienā un divreiz dienā CAL30001 pētījumā, GSS vērtējums bija <2 vai ≥2, un vīrusu aktivitāte 48. nedēļā bija veiksmīgi samazināta līdz <50 kopijas/ml.

**Pacientu proporcija CAL30001 pētījumā ar HIV RNS līmeni <50 kopijas/ml 48. nedēļā pēc genotipiskā jutīguma vērtējuma, veicot OBT, un sākotnējo mutāciju skaita**

	ABC/3TC FDC vienreiz dienā (n=94) Sākotnējo mutāciju skaits <sup>1</sup>				ABC divreiz dienā +3TC vienreiz dienā (n=88)
	Visi	0-1	2-5	6+	Visi
<b>Genotipiskā jutīguma vērtējums, veicot OBT</b>					
≤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%)
<b>Nav zināms</b>	8/14 (57%)	6/14 (43%)	2/14 (14%)	0	2/6 (33%)
<b>Visi</b>	47/94 (50%)	30/94 (32%)	17/94 (18%)	0	41/88 (47%)

<sup>1</sup> Lielas IAS-USA definētas mutācijas pret abakavīru vai lamivudīnu un ar rezistenci pret vairākiem NRTI saistītas mutācijas

CNA109586 (ASSERT) un CNA30021 pētījumiem iepriekš neārstētiem pacientiem genotipa datus ieguva tikai pacientu apakšgrupai atlases laikā vai pētījuma sākumā, kā arī pacientiem, kuri atbilda virusoloģiski neveiksmīgas terapijas kritērijiem. Daļējā pacientu datu kopa, kas pieejama CNA30021 pētījumam, ir norādīta tālāk tabulā, bet tā jāinterpretē piesardzīgi. Zāļu jutīguma vērtējumu piešķir katram pacienta vīrusu genotipam, izmantojot ANRS 2009 HIV-1 genotipiskās zāļu rezistences algoritmu. Katras shēmā iekļautās zāles, pret kurām vīruss bija jutīgs, saņēma vērtējumu 1, bet zāles, kurām ANRS algoritms paredz rezistenci, raksturoja ar vērtību '0'.

**Pacientu proporcija CNA30021 pētījumā ar HIV RNS līmeni <50 kopijas/ml 48. nedēļā pēc genotipiskā jutīguma vērtējuma, veicot OBT, un sākotnējo mutāciju skaita**

	ABC vienreiz dienā + 3TC vienreiz dienā + EFV vienreiz dienā (N=384) Sākotnējo mutāciju skaits <sup>1</sup>				ABC divreiz dienā + 3TC vienreiz dienā + EFV vienreiz dienā (N=386)
	Visi	0-1	2-5	6+	Visi
<b>Genotipiskā jutīguma vērtējums, veicot OBT</b>					
≤2	2/6 (33%)	2/6 (33%)	0	0	3/6 (50%)
>2	58/119 (49%)	57/119 (48%)	1/119 (<1%)	0	57/114 (50%)
<b>Visi</b>	60/125 (48%)	59/125 (47%)	1/125 (<1%)	0	60/120 (50%)

<sup>1</sup> Lielas-IAS-USA (2009. gada decembrī) definētas mutācijas abakavīram vai lamivudīnam

*Pediātriskā populācija*

Randomizētā kontrolētā daudzcentru pētījumā ar HIV inficētiem pediātriskiem pacientiem tika salīdzinātas shēmas, kad lamivudīns un abakavīrs tiek lietots vienu vai divas reizes dienā. Pētījumā ARROW (COL105677) tika iekļauti 1206 bērni vecumā no trim mēnešiem līdz 17 gadiem, kuriem devas saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas ārstēšanas vadlīnijām par devām (*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006*) tika noteiktas atkarībā no ķermeņa masas grupām.

Pēc 36 nedēļām, kuru laikā tika izmantota shēma ar abakavīra un lamivudīna lietošanu divas reizes dienā, 669 piemērotie pacienti tika randomizēti vai nu turpināt zāļu lietošanu divas reizes dienā, vai pāriet uz abakavīra un lamivudīna lietošanu vienu reizi dienā vēl vismaz 96 nedēļas. Šajā populācijā

104 pacienti ar ķermeņa masu vismaz 25 kg saņēma pa 600 mg abakavīra un 300 mg lamivudīna Kivexa veidā vienu reizi dienā, un vidējais zāļu lietošanas ilgums bija 596 dienas.

Rezultāti dozēšanas grupās 669 randomizētajiem pētījuma dalībniekiem (vecumā no 12 mēnešiem līdz  $\leq 17$  gadiem) liecināja, ka abakavīra un lamivudīna lietošana vienu reizi dienā nav mazāk iedarbīga par lietošanu divas reizes dienā. Tas tika noteikts, izmantojot iepriekš definēto vismaz līdzvērtīgas efektivitātes robežu (-12%) attiecībā uz primāro mērķa kritēriju  $<80$  kopiju/ml 48. nedēļā, kā arī 96. nedēļā (sekundārais mērķa kritērijs), un visām pārējām pārbaudītajām sliekšņa vērtībām ( $<200$ ,  $<400$  un  $1000$  kopiju/ml), kas visos gadījumos pārliecinoši iekļāvās šais vismaz līdzvērtīgas efektivitātes robežās. Apakšgrupu heterogenitātes ietekmes analīzes rezultāti, salīdzinot lietošanu vienu un divas reizes dienā, nav pierādījuši nozīmīgu ietekmi saistībā ar dzimumu, vecumu vai vīrusu slodzi randomizēšanas laikā. Secinājumi neatkarīgi no analīzes metodes pamatoja vismaz līdzvērtīgu efektivitāti.

Visiem 104 pacientiem, kuri saņēma Kivexa, tai skaitā arī pacientiem ar ķermeņa masu 25–40 kg, vīrusu nomākums bija līdzīgs.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Fiksētu devu kombinācijas abakavīra/lamivudīna tabletes (FDK) ir bioekvivalentas lamivudīnam un abakavīram, ja tie nozīmēti kā atsevišķas zāles. Tas pierādīts vienas devas triju virzienu saistītā FDK bioekvivalences pētījumā tukšā dūšā, salīdzinot ar  $2 \times 300$  mg abakavīra tabletēm un  $2 \times 150$  mg lamivudīna tabletēm tukšā dūšā un salīdzinot ar FDK lietošanu ar treknu maltīti veseliem brīvprātīgajiem ( $n=30$ ). Tukšā dūšā nebija nozīmīgas atšķirības uzsūkšanās apjomā, nosakot to kā laukumu zem plazmas koncentrācijas- laika līknes (AUC) un kā maksimālo koncentrāciju plazmā ( $C_{max}$ ) katram komponentam. Netika novērota arī klīniski nozīmīga pārtikas ietekme uz FDK lietošanu tukšā dūšā vai kopā ar ēdienu. Tas parāda, ka FDK var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā. Lamivudīna un abakavīra farmakokinētiskās īpašības ir aprakstītas turpmāk.

### Uzsūkšanās

Abakavīrs un lamivudīns ātri un labi uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta pēc perorālas ievades. Absolūtā perorāli ievadīta abakavīra un lamivudīna biopieejamība pieaugušajiem ir attiecīgi aptuveni 83% un 80-85%. Pēc perorālas ievades vidējais laiks ( $t_{max}$ ) līdz maksimālai abakavīra koncentrācijai serumā ir apmēram 1,5 stundas un 1,0 stundas attiecīgi abakavīram un lamivudīnam. Pēc vienreizējas 600 mg abakavīra devas vidējais (CV)  $C_{max}$  bija  $4,26 \mu\text{g/ml}$  (28%) un vidējais (CV) AUC<sub>∞</sub> bija  $11,95 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (21%). Pēc iekšķīgas atkārtotu devu 300 mg lamivudīna devu lietošanas vienu reizi dienā septiņas dienas vidējais līdzsvara koncentrācijas (CV)  $C_{max}$  bija  $2,04 \mu\text{g/ml}$  (26%) un vidējais (CV) AUC<sub>24</sub> bija  $8,87 \mu\text{g/ml}$  (21%).

### Izkliede

Pēc abakavīra un lamivudīna intravenozas ievades šķietamais izkļiedes tilpums bija apmēram 0,8 l/kg un 1,3 l/kg attiecīgi. Pētot saistīšanos ar plazmas proteīniem *in vitro*, atklāts, ka abakavīrs terapeitiskās koncentrācijās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām saistās maz vai mēreni (~49%). Lamivudīns uzrāda lineāru farmakokinētiku terapeitiskajā devu spektrā un maz saistās ar plazmas proteīniem *in vitro* (<36%). Tas norāda, ka ir maz ticama mijiedarbība ar citiem medikamentiem, kas norit ar saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām.

Pētījumi ir pierādījuši, ka abakavīrs un lamivudīns labi penetrē centrālajā nervu sistēmā (CNS) un sasniedz cerebrospinalo šķidrums (CSF). Pētījumi ar abakavīru parāda cerebrospinalā šķidruma un plazmas AUC attiecību no 30 līdz 44%. Novērotās maksimālo koncentrāciju vērtības bija 9 reizes lielākas nekā IC<sub>50</sub> abakavīram-  $0,08 \mu\text{g/ml}$  vai  $0,26 \mu\text{M}$ , ja abakavīrs tika lietots pa 600 mg divreiz dienā. Vidējā CSF/seruma lamivudīna koncentrācijas attiecība 2-4 stundas pēc iekšķīgas lietošanas bija aptuveni 12%. Patiesais lamivudīna CNS penetrācijas apjoms un tā saistība ar jebkādu klīnisko efektivitāti nav zināma.

## Biotransformācija

Primārais abakavīra metabolisms notiek aknās, aptuveni 2% ievadītās devas izdalās caur nierēm neizmainītā veidā. Primārais metabolisma ceļš cilvēka organismā ir alkohola dehidrogenāze un glikuronēšana, radot 5-karboksilskābi un 5-glikuronīdu, ko veido aptuveni 66% ieņemtās devas. Šie metabolīti tiek izdalīti ar urīnu.

Lamivudīna metabolisms ir tā eliminācijas mazākā daļa. Lamivudīns galvenokārt izdalās renālās ekskrecijas ceļā neizmainīta lamivudīna veidā. Ir maz ticama lamivudīna metaboliska mijiedarbība ar citām zālēm tā zemā aknu metabolisma dēļ (5-10%).

## Eliminācija

Abakavīra vidējais eliminācijas pusperiods ir apmēram 1,5 stundas. Pēc multiplām perorālā abakavīra devām pa 300 mg divas reizes dienā nerodas nozīmīga abakavīra akumulācija. Abakavīra eliminācija notiek ar aknu metabolisma palīdzību un sekojošu metabolītu ekskreciju galvenokārt urīnā. Metabolīti un neizmainītais abakavīrs urīnā veido aptuveni 83% no ievadītās abakavīra devas, atlikumu izvada ar fecēm.

Novērotais lamivudīna eliminācijas pusperiods ir 5–7 stundas. Vidējais sistēmiskais lamivudīna klīrenss ir aptuveni 0,32 l/h/kg, galvenokārt renālais klīrenss (>70%) caur organisko katjonu transporta sistēmu. Pētījumi par pacientiem ar nieru funkciju traucējumiem rāda, ka renāla disfunkcija ietekmē lamivudīna elimināciju. Kivexa neiesaka lietot pacientiem ar kreatinīna klīrensu <50 ml/min, jo nevar tikt veikta nepieciešamā devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## Intracelulārā farmakokinētika

Pētījumā ar 20 HIV inficētiem pacientiem, kuri saņēma abakavīru 300 mg divas reizes dienā tikai vienu devu saņemot 24 stundas pirms paraugu ņemšanas, ģeometriskais vidējais karbovir-TP intracelulārais eliminācijas pusperiods līdzsvara koncentrācijā bija 20,6 stundas, salīdzinot ar abakavīra ģeometrisko vidējo plazmas eliminācijas pusperiodu šajā pētījumā, kas bija 2,6 stundas. Krustotā pētījumā 27 HIV inficētiem pacientiem lietojot 600 mg abakavīra vienu reizi dienā, intracelulārā karbovir-TP koncentrācija bija augstāka ( $AUC_{24,ss} + 32\%$ ,  $C_{max24,ss} + 99\%$  un  $C_{trough} + 18\%$ ) nekā lietojot 300 mg abakavīra divas reizes dienā. Pacientiem, kuri saņēma lamivudīnu 300 mg vienu reizi dienā, galīgais intracelulārais lamivudīna-TP eliminācijas pusperiods bija pagarināts līdz 16-19 stundām, salīdzinot ar lamivudīna eliminācijas pusperiodu plazmā, kas ir 5-7 stundas. Krustotā pētījumā 60 veseliem brīvprātīgajiem lietojot 300 mg lamivudīna vienu reizi dienā, intracelulārā lamivudīna TP farmakokinētiskie parametri bija līdzīgi ( $AUC_{24,ss}$  un  $C_{max24,ss}$ ) vai zemāki ( $C_{trough} - 24\%$ ) nekā lietojot 150 mg lamivudīna divas reizes dienā. Kopumā šie dati pamato lamivudīna 300 mg un abakavīra 600 mg lietošanu vienu reizi dienā HIV inficētu pacientu ārstēšanai. Turklāt, šīs kombinācijas efektivitāte un drošums, lietojot to vienu reizi dienā, ir pierādīts pivotālā klīniskā pētījumā (CNA30021- skatīt Klīniskā pieredze).

## Īpašas pacientu grupas

### *Aknu funkciju traucējumi*

Farmakokinētiskie dati ir iegūti par abakavīru un lamivudīnu atsevišķi.

Abakavīrs primāri metabolizējas aknās. Ir pētīta abakavīra farmakokinētika pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* rādītājs 5-6), kuri saņēma vienu 600 mg abakavīra devu; vidējā (diapazons) AUC vērtība bija 24,1 (10,4 līdz 54,8)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ . Rezultāti rāda, ka abakavīra AUC vidēji (90% CI) bija 1,89 reizes lielāks [1,32; 2,70] un eliminācijas pusperiods 1,58 reizes ilgāks [1,22; 2,04]. Tomēr nav iespējams sniegt galīgās rekomendācijas par devas samazināšanu pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem, jo abakavīra koncentrācija ir ļoti variabla.

Dati, kas iegūti par pacientiem ar vidēji smagiem līdz nopietniem aknu funkciju traucējumiem parāda, ka aknu funkciju traucējumi būtiski neietekmē lamivudīna farmakokinētiku.

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti par abakavīru, Kivexa nav ieteicams lietot pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu funkciju traucējumiem.

#### *Nieru funkciju traucējumi*

Farmakokinētiskie dati ir par abakavīru un lamivudīnu atsevišķi. Primārais abakavīra metabolisms notiek aknās, aptuveni 2% izdalās ar urīnu neizmainītā veidā. Abakavīra farmakokinētika pacientiem ar nieru slimībām terminālā stadijā ir līdzīga kā pacientiem ar normālām nieru funkcijām. Pētījumi ar lamivudīnu parāda, ka plazmas koncentrācija (AUC) pacientiem ar renālu disfunkciju ir paaugstināta samazinātā klīrensa dēļ. Pacientiem ar kreatinīna klīrensu <50 ml/min ir nepieciešama devas samazināšana.

#### *Gados vecāki pacienti*

Nav farmakokinētikas datu pacientiem vecumā virs 65 gadiem.

#### *Bērni*

Pēc perorālo zāļu formu lietošanas bērniem abakavīrs ātri un labi uzsūcas. Farmakokinētikas pētījumos ar bērniem ir novērots, ka vienādu kopējo dienas devu lietošana gan perorālā šķīduma, gan tablešu formā vienu reizi dienā nodrošina tādu pašu AUC<sub>24</sub> kā to lietošana divas reizes dienā.

Pediatriem pacientiem līdz 12 gadu vecumam lamivudīna absolūtā biopieejamība (aptuveni 58–66%) ir mazāka un mainīgāka. Tomēr pediatrikajos farmakokinētikas pētījumos ir novērots, ka, lietojot tabletes vienu reizi dienā, sasniegtais AUC<sub>24</sub> ir tāds pats kā lietojot tabletes divas reizes dienā, ja kopējā dienas deva ir vienāda.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Izņemot negatīvo mikrokodolu pētījumu žurkām *in vivo*, nav datu par abakavīra un lamivudīna kombinācijas ietekmi uz dzīvniekiem.

#### Mutagenitāte un kancerogenitāte

Ne abakavīrs, ne lamivudīns, pētot baktērijas, nav bijuši mutagēni, bet, tāpat kā citi nukleozīdu analogi, veicot *in vitro* pētījumus ar zīdītāju šūnām, piemēram, peļu limfomas testā, tie inhibē DNS replikāciju šūnās. Mikrokodolu pētījumā žurkām *in vivo* ar abakavīra un lamivudīna kombināciju rezultāti bija negatīvi.

Lamivudīns nav uzrādījis nekādu genotoksisku iedarbību *in vivo* pētījumos ar devām, kas izraisīja plazmas koncentrāciju kāpumu 40-50 reizi virs klīniskajiem plazmas līmeņiem. Abakavīram ir neliels hromosomu bojājuma izraisīšanas potenciāls gan *in vitro*, gan *in vivo* pie augstām pētījuma koncentrācijām.

Abakavīra un lamivudīna kombinācijas kancerogēnais potenciāls nav pētīts. Ilgtermiņa perorāli lietota lamivudīna kancerogenitātes pētījumos ar pelēm un žurkām, lamivudīns neuzrādīja nekādu kancerogenitātes potenciālu. Perorāli lietota abakavīra kancerogenitātes pētījumos ar pelēm un žurkām atklāja ļaundabīgu un labdabīgu audzēju sastopamības palielināšanos. Abām sugām ļaundabīgie audzēji radās priekšādiņas dziedzeros tēviņiem un klitora dziedzeros mātītēm, bet žurkām arī vairogdziedzerī tēviņiem un aknās, urīnpūslī, limfmezglos un zemādas audos mātītēm.

Lielākā daļa šo audzēju radās pie augstākās abakavīra devas – 330 mg/kg/dienā pelēm un 600 mg/kg/dienā žurkām. Izņēmums bija audzējs priekšādiņas dziedzeros, kas pelēm radās pie devas 110 mg/kg/dienā. Sistēmiskā koncentrācija, pie kuras neizpaudās šie efekti, pelēm un žurkām bija

attiecīgi 3 un 7 reizes lielāka nekā sistēmiskā koncentrācija cilvēkiem terapijas laikā. Kaut arī šo atražu klīniskā nozīme nav zināma, šie dati liecina, ka iespējamais klīniskais ieguvums ir būtiskāks nekā kancerogenitātes risks cilvēkiem.

### Atkārtotu devu toksicitāte

Toksikoloģijas pētījumos abakavīra terapija palielināja aknu svaru žurkām un pērtiķiem. Šīs atrades klīniskā nozīmība nav zināma. Klīniskos pētījumos nav atrasti pierādījumi, ka abakavīrs būtu hepatotoksisks. Bez tam cilvēkiem nav novērota abakavīra metabolisma autoindukcija vai citu aknās metabolizētu medikamentu vielmaiņas indukcija.

Pēc 2 gadus ilgas abakavīra lietošanas pelēm un žurkām tika novērota neliela miokarda deģenerācija. Sistēmiskās koncentrācijas bija 7 līdz 24 reizes lielākas nekā sagaidāmā sistēmiskā koncentrācija cilvēkiem. Šīs atradnes klīniskā nozīmība nav noteikta.

### Reproduktīvā toksikoloģija

Reproduktīvās toksikoloģijas pētījumos ar dzīvniekiem noskaidrots, ka abakavīrs un lamivudīns šķērso placentu.

Pētījumos ar dzīvniekiem lamivudīns nav uzrādījis teratogēnu iedarbību, bet ir norādījumi, ka lamivudīns palielina embriju nāves biežumu agrīnās attīstības stadijās trušiem pie relatīvi zemas sistēmiskās ekspozīcijas, salīdzināmas ar to, kas tiek sasniegta cilvēkiem. Līdzīgu efektu nenovēro žurkām pat pie ļoti lielās sistēmiskās ekspozīcijas.

Ir konstatēts abakavīra toksiskums uz embriju un augli žurkām, bet trušiem tas netika novērots. Tika konstatēts samazināts augļa svars, augļa tūska, skeleta variāciju/ malformāciju palielināšanās, agrīna intrauterīna nāve un nedzīvi dzimušo skaita palielināšanās. Nav iespējams veikt secinājumus attiecībā uz abakavīra teratogēno potenciālu sakarā ar tā embriofetālo toksiskumu.

Auglības pētījumā ar žurkām tika atklāts, ka abakavīrs un lamivudīns neietekmē tēviņu vai mātišu auglību.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

*Tabletes kodols*  
magnija stearāts  
mikrokristāliskā celuloze  
nātrija cietes glikolāts

*Tabletes apvalks*  
*Opadry Orange YS-1-13065-A*, kas satur:  
hipromelozi  
titāna dioksīdu (E171)  
makrogolu 400  
polisorbātu 80  
saulrieta dzelteni FCF (E110)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.



### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

30 tabletes necaurspīdīgos, baltos (PVH/PVDH-alumīnijs/papīrs) bērniem neatveramos blisteriepakojumos.

Vairāku kastīšu iepakojums, kurās ir 90 (3 iepakojumi pa 30) tabletes necaurspīdīgos, baltos (PVH/PVDH-alumīnijs/papīrs) bērniem neatveramos blisteriepakojumos.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Netherlands

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2004. gada 17. decembris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 17. novembris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja (-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

- **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

**Abakavīru (ABC) saturošo zāļu (Ziagen, Kivexa un Trizivir) ES RPP ietver šādu riska mazināšanas plānu saistībā ar paaugstinātas jutības reakciju (PJR) pret abakavīru, kas ir svarīgs atklāts risks:**

<b>Drošuma apdraudējums</b>	<b>Paaugstināta jutība pret ABC (arī risks, kas saistīts ar samazinātu klīnisko modrību attiecībā uz ABC PJR pēc HLA-B*5701 skrīninga).</b>
<b>Standarta riska mazināšanas pasākumi</b>	ES zāļu aprakstā (ZA) sniegta sīka informācija un ieteikumi par ABC PJR
<b>Papildu riska mazināšanas pasākumi</b>	<b>Mērķis un pamatojums:</b> uzlabot izpratni par ABC PJR un tās apzināšanos.
	<b>Ierosinātie pasākumi:</b> valstīs, kurās RAĪ ir reģistrējis ABC, izsniegt veselības aprūpes speciālistiem atjaunotus izglītojošos materiālus par ABC PJR.
	<b>Ieteikto riska mazināšanas pasākumu iedarbīguma novērtēšanas kritēriji:</b> apmācības programmas īstenošanu uzraudzīs RAĪ, veicot auditus.
	<b>Ieteiktais pārskata periods:</b> materiāli tiks pārskatīti reizi gadā.

ABC PJR apmācības programma tiek īstenota kopš ABC monopreparāta ZIAGEN reģistrācijas (ASV 1998. g. decembrī, ES 1999. g. jūlijā).

**Galvenie izglītojošajā materiālā iekļautie elementi** izpratnes un apzināšanās par ABC PJR uzlabošanai un pašlaik ES apstiprinātajā ZA iekļautās informācijas papildināšanai:

### 1. Abakavīra paaugstinātas jutības reakciju diagnoze

**Galvenie ABC PJR simptomi** ir drudzis (~80%), izsitumi (~70%), kuņģa-zarnu trakta simptomi (>50%), piemēram, slikta dūša, sāpes vēderā, vemšana un caureja, slikta pašsajūta, nespēks un galvassāpes (~50%), kā arī citi simptomi (~30%), piemēram, ar elpošanu, gļotādām un skeletu-muskuļiem saistīti simptomi.

**Nemot vērā iepriekš minēto, pacientiem ieteicams nekavējoties sazināties ar savu ārstu, lai noskaidrotu, vai ir jāpārtrauc abakavīra lietošana, ja:**

- ir izsitumi uz ādas VAI
- rodas viens vai vairāki simptomi no vismaz divām tālāk minētajām grupām:
  - drudzis;
  - elpas trūkums, rīkles iekaisums vai klepus;
  - slikta dūša vai vemšana, vai caureja, vai sāpes vēderā;
  - stiprs nogurums vai sāpes, vai slikta vispārējā pašsajūta.

### 2. Farmakoģenētiskā pārbaude

HLA-B\*5701 ir vienīgais atklātais farmakoģenētiskais marķieris, kas nemainīgi saistīts ar klīnisku ABC PJR diagnozi. Tomēr dažiem pacientiem ar iespējamu paaugstinātas jutības reakciju pret ABC var nebūt HLA-B\*5701 alēles.

Pirms ārstēšanas sākšanas ar abakavīru ārstam jāveic HLA-B\*5701 skrīnings. Pirms terapijas uzsākšanas vienmēr jādokumentē HLA-B\*5701 statuss un jāizskaidro pacientam. Klīnisko lēmumu pamatā joprojām ir iespējamās paaugstinātas jutības pret ABC klīniska diagnosticēšana. HLA-B\*5701 skrīnings paaugstinātas jutības pret ABC riska novērtēšanai nekādā gadījumā nedrīkst aizstāt

pienācīgu klīnisku uzraudzību un ABC lietojošo pacientu aprūpi. Ja, pamatojoties uz klīniskiem pierādījumiem, nevar izslēgt paaugstinātu jutību pret ABC, ABC lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc un to nedrīkst atsākt neatkarīgi no HLA-B\*5701 skrīninga rezultātiem. Skrīnings ieteicams arī pirms abakavīra lietošanas atsākšanas pacientiem ar nezināmu HLA-B\*5701 statusu, kam iepriekš bijusi laba abakavīra panesamība.

### **3. PJ reakcijas pret ABC ārstēšana**

Neatkarīgi no HLA-B\*5701 statusa pacientiem, kuriem diagnosticēta paaugstinātas jutības reakcija, nekavējoties jāpārtrauc abakavīra lietošana. Simptomi var parādīties jebkurā brīdī ārstēšanas laikā ar ABC, taču parasti tie rodas pirmajās sešās ārstēšanas nedēļās. S. Ja abakavīra terapijas pārtraukšana pēc paaugstinātas jutības rašanās tiek aizkavēta, tas var izraisīt tūlītēju un dzīvībai bīstamu reakciju. Pēc abakavīra lietošanas pārtraukšanas reakcijas simptomi jāārstē atbilstoši vietējiem terapijas standartiem. Atkārtota lietošana var izraisīt straujāku un smagāku reakciju, kas var būt letāla, tāpēc atkārtota lietošana ir kontrindicēta.

### **4. Paaugstinātas jutības gadījumu analīze**

Izglītojošajā materiālā ir analizēti trīs modeļu gadījumi, kas parāda atšķirīgus klīniskos scenārijus un rīcību to gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KASTĪTE BLISTERIEPAKOJUMAM**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kivexa 600 mg/300 mg apvalkotās tabletes  
abacavir/lamivudine

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELĀS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 600 mg abakavīra (sulfāta veidā) un 300 mg lamivudīna.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur krāsvielu saulrieta dzeltenais (E110), sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Izņemiet pievienoto brīdinājuma kartīti, tajā ir sniegta svarīga informācija par drošumu.

**BRĪDINĀJUMS.** Ja rodas jebkādi simptomi, kas norāda uz paaugstinātas jutības reakciju, NEKAVĒJOTIES sazinieties ar savu ārstu.

“Pavilkt šeit”

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz



**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Netherlands

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/04/298/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kivexa

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**Ārējā etiķete 90 tablešu iepakojumam (3 iepakojumi pa 30 apvalkotām tabletēm) (ar Blue Box), kas iepakots caurspīdīgā plastmasas plēvē**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kivexa 600 mg/300 mg apvalkotās tabletes  
abacavir/lamivudine

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 600 mg abakavīra (sulfāta veidā) un 300 mg lamivudīna.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur krāsvielu saulrieta dzeltenais (E110), sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 90 (3 iepakojumi pa 30) apvalkotās tabletes

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

BRĪDINĀJUMS. Ja rodas jebkādi simptomi, kas norāda uz paaugstinātas jutības reakciju, NEKAVĒJOTIES sazinieties ar savu ārstu.

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Netherlands

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/04/298/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**90 tablešu vairāku kastīšu iepakojums (3 iepakojumi pa 30 apvalkotām tabletēm) - bez Blue Box  
- KARTONA KASTĪTE BLISTERIEPAKOJUMAM  
30 TABLETES**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kivexa 600 mg/300 mg apvalkotās tabletes  
abacavir/lamivudine

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 600 mg abakavīra (sulfāta veidā) un 300 mg lamivudīna

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur krāsvielu saulrieta dzeltenais (E110), sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 apvalkotās tabletes  
Vairāku kastīšu iepakojuma komponents, nav paredzēts pārdošanai atsevišķi

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Izņemiet pievienoto brīdinājuma kartīti, tajā ir sniegta svarīga informācija par drošumu.

**BRĪDINĀJUMS.** Ja rodas jebkādi simptomi, kas norāda uz paaugstinātas jutības reakciju, **NEKAVĒJOTIES** sazinieties ar savu ārstu.

“Pavilkt šeit”

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Netherlands

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kivexa

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kivexa 600 mg/300 mg tabletes.  
abacavir/lamivudine

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

ViiV Healthcare BV

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **BRĪDINĀJUMA KARTĪTES TEKSTS**

### **1. PUSE**

**SVARĪGI - BRĪDINĀJUMA KARTĪTE**  
**Kivexa (abakavīra/lamivudīna) tabletes**  
**Vienmēr nēsājiet šo kartīti sev līdz!**

Tā kā Kivexa satur abakavīru, dažiem pacientiem, kuri lieto Kivexa, var attīstīties hipersensitivitātes reakcija (smaga alerģiska reakcija), kas var būt **bīstama dzīvībai**, ja Kivexa lietošana tiek turpināta. **NEKAVĒJOTIES SAZINIETIES AR SAVU ĀRSTU, lai uzzinātu, vai Jums ir jāpārtrauc lietot Kivexa, ja:**

- 1) **Jums rodas ādas izsitumi VAI**
- 2) **Jums rodas viens vai vairāki simptomi no vismaz DIVĀM sekojošām grupām:**
  - drudzis;
  - elpas trūkums, kakla sāpes vai klepus
  - slikta dūša vai vemšana, vai caureja, vai sāpes vēderā
  - stiprs nogurums vai sāpes dažādās ķermeņa vietās, vai slikta vispārējā pašsajūta

Ja Jūs esat pārtraucis Kivexa lietošanu šīs reakcijas dēļ, Jūs vairs **NEKAD NEDRĪKSTAT LIETOT** Kivexa vai kādu citu abakavīru saturošu medikamentu (piem., Ziagen, Triumeq vai Trizivir), jo tas var **dažu stundu laikā** izraisīt dzīvībai bīstamu asinsspiediena pazemināšanos vai nāvi.

**(skatīt kartītes otru pusi)**

### **2. PUSE**

Jums nekavējoties jāsaazinās ar savu ārstu, ja Jūs domājat, ka Jums ir hipersensitivitātes reakcija pret Kivexa. Lūdzu, uzrakstiet zemāk informāciju par savu ārstu :

Ārsta uzvārds:..... Tālrunis:.....

**Ja Jūsu ārsts nav pieejams, Jums nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība citur (piem., tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļā).**

Lai iegūtu vispārēju informāciju par Kivexa, sazinieties ar ... [šeit tiks ievietots vietējās pārstāvniecības nosaukums un tālruņa numurs]

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Kivexa 600 mg/300 mg apvalkotās tabletes *abacavir/lamivudīne*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

### **SVARĪGI — paaugstinātas jutības reakcijas**

**Kivexa satur abakavīru** (kas ir arī tādu zāļu kā **Trizivir**, **Triumeq** un **Ziagen** aktīvā viela). Dažiem cilvēkiem, kuri lieto abakavīru, var rasties **paaugstinātas jutības reakcija** (nopietna alerģiska reakcija), kura var būt dzīvībai bīstama, ja viņi turpina lietot abakavīru saturošas zāles.

**Jums uzmanīgi jāizlasa visa informācija, kas sniegta zem virsraksta “Paaugstinātas jutības reakcijas” 4. punktā.**

Kivexa iepakojumā ir **brīdinājuma kartīte**, kuras uzdevums ir atgādināt Jums un medicīniskajam personālam par paaugstinātu jutību pret abakavīru. **Izņemiet šo kartīti un vienmēr nēsājiet sev līdz.**

### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Kivexa un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Kivexa lietošanas
3. Kā lietot Kivexa
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Kivexa
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Kivexa un kādam nolūkam to lieto**

**Kivexa lieto HIV (cilvēka imūndeficīta vīrusa) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem ar ķermeņa masu vismaz 25 kg.**

Kivexa satur divas aktīvās vielas HIV infekcijas ārstēšanai: abakavīru un lamivudīnu. Tās pieder antiretrovīrusu zāļu grupai, ko sauc par *nukleozīdu analogu reversās transkriptāzes inhibitoriem* (NRTI).

Kivexa pilnībā neizārstē HIV infekciju, bet samazina vīrusu daudzumu organismā un neļauj tam atkal palielināties. Kivexa arī palielina CD4 šūnu skaitu asinīs. CD4 šūnas ir leikocītu veids, kam ir svarīga loma, palīdzot Jūsu organismam cīnīties ar infekciju.

Visi cilvēki uz ārstēšanu ar Kivexa nereaģē vienādi. Jūsu ārsts sekos līdzī ārstēšanas efektivitātei.

### **2. Kas Jums jāzina pirms Kivexa lietošanas**

#### **Nelietojiet Kivexa šādos gadījumos**

- Ja Jums ir **alerģija** (*paaugstināta jutība*) pret abakavīru (vai kādām citām abakavīru saturošām zālēm, piemēram, **Trizivir**, **Triumeq** vai **Ziagen**), lamivudīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

**Uzmanīgi izlasiet visu informāciju par paaugstinātas jutības reakcijām 4. punktā.**  
Ja domājat, ka tas ir attiecināms uz Jums, **konsultējieties ar ārstu. Nelietojiet Kivexa.**

### **Īpaša piesardzība, lietojot Kivexa, nepieciešama šādos gadījumos**

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto Kivexa vai citus kombinētos līdzekļus HIV ārstēšanai, ir lielāks nopietnu blakusparādību risks. Jums jāapzinās šāds papildu risks:

- ja Jums ir **vidēji smaga vai smaga aknu slimība**;
- ja Jums jebkad ir bijusi **aknu slimība**, arī B vai C hepatīts (ja Jums ir B hepatīta infekcija, nepārtrauciet lietot Kivexa bez ārsta ziņas, jo pretējā gadījumā hepatīts var atjaunoties);
- ja Jums ir izteikta **aptaukošanās** (īpaši, ja esat sieviete);
- ja Jums ir **nieru darbības traucējumi**.

**Pirms Kivexa lietošanas pārrunājiet ar ārstu, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums.** Jums zāļu lietošanas laikā var būt jāveic papildu pārbaudes, arī asins analīzes. **Vairāk informācijas skatīt 4. punktā.**

### Paaugstinātas jutības reakcijas pret abakavīru

Arī pacientiem, kuriem nav HLA-B\*5701 gēna, tomēr var rasties **paaugstinātas jutības reakcija** (nopietna alerģiska reakcija).

**Uzmanīgi izlasiet visu informāciju par paaugstinātas jutības reakcijām šīs lietošanas instrukcijas 4. punktā.**

### **Sirdslēkmes risks**

Nevar izslēgt, ka abakavīrs varētu palielināt sirdslēkmes risku.

**Pastāstiet savam ārstam**, ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi, Jūs smēķējat vai ja Jums ir citas slimības, kuras varētu palielināt sirds slimību risku, piemēram, paaugstināts asinsspiediens vai diabēts. Nepārtrauciet lietot Kivexa, ja vien to neiesaka darīt ārsts.

### **Pievērsiet uzmanību nozīmīgiem simptomiem**

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto zāles HIV infekcijas ārstēšanai, var rasties citi iespējami nopietni traucējumi. Jums jāzina, kādām svarīgām pazīmēm un simptomiem jāpievērš uzmanība, lietojot Kivexa.

**Izlasiet informāciju “Citas iespējamās blakusparādības, lietojot kombinēto terapiju HIV ārstēšanai” šīs lietošanas instrukcijas 4. punktā.**

### **Sargiet citus cilvēkus**

HIV infekcija izplatās seksuālu kontaktu ceļā, stājoties dzimumattiecībās ar inficētu personu, vai pārnesot inficētas asinis (piemēram, lietojot vienu injekciju adatu). Lai gan efektīvas pretretrovīrusu terapijas rezultātā risks mazinās, tomēr Jūs varat turpināt izplatīt HIV arī šo zāļu lietošanas laikā. Pārrunājiet ar savu ārstu nepieciešamos piesardzības pasākumus, lai izvairītos no citu cilvēku inficēšanas.

### **Citas zāles un Kivexa**

**Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat** vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot augu izcelsmes zāles vai citas zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Atcerieties pastāstīt ārstam vai farmaceitam, ja Kivexa lietošanas laikā sākat lietot jaunas zāles.

### **Šīs zāles nedrīkst lietot kopā ar Kivexa:**

- emtricitabīns **HIV infekcijas** ārstēšanai;
- citas lamivudīnu saturošas zāles **HIV infekcijas** vai **B hepatīta infekcijas** ārstēšanai;
- antibiotikas **trimetoprima/sulfametoksazola** lielas devas;
- kladribīns, ko lieto **matšūnu leikozes** ārstēšanai.

**Pastāstiet savam ārstam**, ja Jūs tiekat ārstēts ar kādām no šīm zālēm.

## Dažas zāles mijiedarbojas ar Kivexa.

Pie tām pieder:

- **fenitoīns epilepsijas ārstēšanai.**  
**Pastāstiet savam ārstam,** ja lietojat fenitoīnu. Jūsu ārstam Kivexa lietošanas laikā var būt Jūs jānovēro;
- **metadons,** ko lieto kā **heroīna aizvietošanu.** Abakavīrs palielina ātrumu, ar kādu metadons tiek izvadīts no organisma. Ja Jūs lietojat metadonu, tiks veiktas pārbaudes, vai Jums nav radušies abstinences simptomi. Var būt nepieciešams mainīt metadona devu.  
**Pastāstiet savam ārstam,** ja lietojat metadonu;
- **sorbītu un citus daudzvērtīgos spirtus** (piemēram, ksilītu, mannītu, lakītu un malītu) saturošas zāles (parasti šķīdumi), kuras lieto regulāri.  
**Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam,** ja Jūs lietojat jebkādas no šīm zālēm.

## Grūtniecība

**Kivexa neiesaka lietot grūtniecības laikā.** Kivexa un līdzīgas zāles var izraisīt blakusparādības vēl nedzimušiem bērniem.

**Ja Jūs esat lietojusi Kivexa grūtniecības laikā,** Jūsu ārsts var noteikt regulāri veikt asins analīzes un citas diagnostiskās pārbaudes, lai novērotu bērna attīstību. Bērniem, kuru mātes grūtniecības laikā lietojušas NRTI, ieguvums no aizsardzības pret HIV attaisno blakusparādību risku.

## Barošana ar krūti

**HIV pozitīvas sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti,** jo HIV infekcija ar mātes piena starpniecību var nonākt bērna organismā. Neliels daudzums Kivexa sastāvdaļu arī var nonākt mātes pienā.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat to darīt,  
**nekavējoties konsultējieties ar ārstu.**

## Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Kivexa var izraisīt blakusparādības, kas varētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

**Pārrunājiet ar savu ārstu** par Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus Kivexa lietošanas laikā.

## Svarīga informācija par kādu no Kivexa tablešu sastāvdaļām

Kivexa satur krāsvielu, sauktu par saulrieta dzeltenu (E110), kas dažiem cilvēkiem var izraisīt alerģiskas reakcijas.

## 3. Kā lietot Kivexa

**Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis.** Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

**Kivexa ieteicamā deva pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem ar ķermeņa masu vismaz 25 kg ir viena tablete vienreiz dienā.**

Norijiet tabletes veselas, uzdzerot ūdeni. Kivexa var lietot ēdienreižu laikā vai neatkarīgi no tām.

## Regulāri sazinieties ar ārstu

Kivexa palīdz kontrolēt Jūsu stāvokli. Lai nepieļautu slimības progresēšanu, Jums tas jālieto katru dienu. Jums joprojām var rasties citas infekcijas un slimības, kas saistītas ar HIV infekciju.

**Uzturiet kontaktu ar ārstu un nepārtrauciet lietot Kivexa bez ārsta ziņas.**

### **Ja esat lietojis Kivexa vairāk nekā noteikts**

Ja Jūs nejausi esat lietojis Kivexa vairāk nekā noteikts, pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam vai sazinieties ar tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu, lai saņemtu ieteikumus par tālāko rīcību.

### **Ja esat aizmirsis lietot Kivexa**

Ja esat aizmirsis vienu devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Pēc tam turpiniet ārstēšanu kā iepriekš. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ir svarīgi lietot Kivexa regulāri, jo neregulāras lietošanas gadījumā Jums var būt lielāka paaugstinātas jutības reakcijas rašanās iespēja.

### **Ja esat pārtraucis lietot Kivexa**

Ja jebkāda iemesla dēļ esat pārtraucis lietot Kivexa, jo īpaši, ja domājat, ka Jums ir blakusparādības, vai citas slimības dēļ:

**pirms atsākt lietošanu, konsultējieties ar ārstu.** Jūsu ārsts pārbaudīs, vai simptomi bija saistīti ar paaugstinātas jutības reakciju. Ja ārsts uzskatīs, ka tie varētu būt saistīti, **Jums norādīs nekad vairs nelietot Kivexa vai jebkuras citas abakavīru saturošas zāles (piemēram, Trizivir, Triumeq vai Ziagen).** Ir svarīgi ievērot šo ieteikumu.

Ja Jūsu ārsts teiks, ka Jūs varat atsākt lietot Kivexa, pirmās devas Jums var lūgt lietot vietā, kur Jums nepieciešamības gadījumā būs tūlīt pieejama medicīniskā palīdzība.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums tiek ārstēta HIV infekcija, var būt grūti noteikt, vai attiecīgais simptoms ir Kivexa vai citu lietoto zāļu blakusparādība vai HIV slimības izpausme. **Šī iemesla dēļ ir ļoti svarīgi pārrunāt ar savu ārstu visas Jūsu veselības stāvokļa izmaiņas.**

Pat pacientiem, kuriem nav HLA-B\*5701 gēna, tomēr var rasties **paaugstinātas jutības reakcija** (nopietna alerģiska reakcija), kas aprakstīta šīs lietošanas instrukcijas sadaļā "Paaugstinātas jutības reakcijas".

**Ir ļoti svarīgi, lai Jūs izlasītu un izprastu informāciju par šo nopietno reakciju.**

**Bez tālāk minētajām Kivexa blakusparādībām** kombinētas HIV terapijas gadījumā var rasties arī citi traucējumi.

Ir svarīgi, lai Jūs izlasītu tālāk šajā punktā sniegto informāciju zem virsraksta "Citas iespējamās blakusparādības kombinētas HIV terapijas gadījumā".

### **Paaugstinātas jutības reakcijas**

**Kivexa** satur **abakavīru** (kas ir arī tādu zāļu kā **Trizivir**, **Triumeq** un **Ziagen** aktīvā viela). Abakavīrs var izraisīt nopietnu alerģisku reakciju, ko sauc par paaugstinātas jutības reakciju. Šīs paaugstinātas jutības reakcijas biežāk novērotas cilvēkiem, kuri lietojuši abakavīru saturošas zāles.

### **Kam rodas šādas reakcijas?**

Ikvienam Kivexa lietotājam var rasties paaugstinātas jutības reakcija pret abakavīru, un tā var būt bīstama dzīvībai, ja tiek turpināta Kivexa lietošana.

Ja Jums ir **HLA-B\*5701** gēns, šīs reakcijas rašanās iespējamība ir lielāka (taču reakcija var būt arī tad, ja Jums nav šī gēna). Pirms Kivexa parakstīšanas Jums vajadzētu būt noteiktam šim gēnam. **Ja zināt, ka Jums ir šis gēns, pirms Kivexa lietošanas informējiet par to ārstu.**

Aptuveni 3–4 no katriem 100 pacientiem, kuri klīniskā pētījumā lietoja abakavīru un kuriem nebija HLA-B\*5701 gēna, radās paaugstinātas jutības reakcija (nopietna alerģiska reakcija).

### **Kādi ir simptomi?**

Biežākie simptomi ir:

- **drudzis** (augsta temperatūra) un **izsitumi uz ādas**.

Citi bieži simptomi ir:

- slikta dūša, vemšana, caureja, vēdersāpes, izteikts nogurums.

Citi simptomi ir šādi:

sāpes locītavās vai muskuļos, kakla pietūkums, elpas trūkums, sāpes kaklā, klepus, epizodiskas galvassāpes, acu iekaisums (konjunktivīts), čūlas mutes dobumā, zems asinsspiediens, tirpšana vai nejutīgums plaukstās un pēdās.

### **Kad rodas šādas reakcijas?**

Paaugstinātas jutības reakcijas var sākties jebkurā brīdī Kivexa terapijas laikā, taču lielāka to rašanās iespējamība ir pirmajās 6 ārstēšanas nedēļās.

### **Nekavējoties sazinieties ar ārstu:**

1. **ja Jums rodas izsitumi uz ādas VAI**
2. **ja Jums rodas simptomi no vismaz 2 tālāk minētajām grupām:**
  - drudzis;
  - elpas trūkums, sāpes kaklā vai klepus;
  - slikta dūša vai vemšana, caureja vai vēdersāpes;
  - izteikts nogurums vai sāpes dažādās ķermeņa vietās, vai slikta vispārējā pašsajūta.

### **Jūsu ārsts Jums var ieteikt pārtraukt lietot Kivexa.**

#### **Ja esat pārtraucis lietot Kivexa**

Ja esat pārtraucis lietot Kivexa paaugstinātas jutības reakcijas dēļ, **Jūs NEKĀDĀ GADĪJUMĀ NEDRĪKSTAT ATKĀRTOTI lietot Kivexa vai jebkuras citas abakavīru saturošas zāles (piemēram, Trizivir, Triumeq vai Ziagen)**. Pretējā gadījumā Jums dažu stundu laikā iespējama bīstama asinsspiediena pazemināšanās, kā rezultātā var iestāties nāve.

Ja jebkāda iemesla dēļ esat pārtraucis lietot Kivexa, jo īpaši, ja domājat, ka Jums ir blakusparādības, vai citas slimības dēļ:

**pirms atsākt lietošanu, konsultējieties ar ārstu.** Jūsu ārsts pārbaudīs, vai simptomi bija saistīti ar paaugstinātas jutības reakciju. Ja ārsts uzskatīs, ka tā varētu būt, **Jums norādīs nekad vairs nelietot Kivexa vai jebkuras citas abakavīru saturošas zāles (piemēram, Trizivir, Triumeq vai Ziagen)**. Ir svarīgi ievērot šo ieteikumu.

Dažkārt reakcijas pēc abakavīra lietošanas atsākšanas radušās cilvēkiem, kuriem pirms šo zāļu lietošanas pārtraukšanas bijis tikai viens brīdinājuma kartītē norādītais simptoms.

Ļoti retos gadījumos reakcijas pēc abakavīra lietošanas atsākšanas radušās cilvēkiem, kuriem pirms šo zāļu lietošanas pārtraukšanas nav bijis neviena simptoma.

Ja Jūsu ārsts teiks, ka Jūs varat atsākt lietot Kivexa, pirmās devas Jums var lūgt lietot vietā, kur Jums nepieciešamības gadījumā būs tūlīt pieejama medicīniskā palīdzība.

**Ja Jums ir paaugstināta jutība pret Kivexa, atdodiet visas neizlietotās Kivexa tabletes atpakaļ, lai tās tiktu likvidētas drošā veidā.** Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Kivexa iepakojumā ir **brīdinājuma kartīte**, lai atgādinātu Jums un medicīnas darbiniekiem par paaugstinātas jutības reakcijām. **Atdaliet šo kartīti un vienmēr nēsājiet to sev līdzi.**

### **Biežas blakusparādības**

Tās var rasties **līdz 1 no 10** cilvēkiem:

- paaugstinātas jutības reakcija;
- galvassāpes;
- vemšana;
- slikta dūša (*nelabums*);
- caureja;
- vēdersāpes;
- ēstgribas zudums;
- nogurums, enerģijas trūkums;
- drudzis (augsta temperatūra);
- slikta vispārējā pašsajūta;
- miega traucējumi (*bezmiegs*);
- muskuļu sāpes un diskomforts;
- sāpes locītavās;
- klepus;
- deguna kairinājums vai izdalījumi no deguna;
- izsitumi uz ādas;
- matu izkrišana.

### **Retākas blakusparādības**

Tās var rasties **līdz 1 no 100** cilvēkiem un tikt konstatētas ar asins analīžu palīdzību:

- mazs eritrocītu skaits (*anēmija*) vai mazs leukocītu skaits (*neitropēnija*);
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis;
- samazināts asins recēšanā iesaistīto šūnu skaits (*trombocitopēnija*).

### **Retas blakusparādības**

Tās var rasties **līdz 1 no 1000** cilvēkiem:

- aknu darbības traucējumi, piemēram, dzelte, palielinātas vai taukainas aknas, iekaisums (*hepatīts*);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (*pankreatīts*);
- muskuļaudu sairšana.

Retas blakusparādības, kas konstatējamas ar asins analīžu palīdzību:

- paaugstināts enzīma *amilāzes* līmenis.

### **Ļoti retas blakusparādības**

Tās var rasties **līdz 1 no 10 000** cilvēkiem:

- nejutīgums, tirpšanas sajūta ādā (dedzinoša un durstoša sajūta);
- locekļu vājuma sajūta;
- izsitumi uz ādas, kas var veidot pūšļus un izskatīties kā nelieli mērķi (tumšs laukums vidū, ko aptver bālāka zona, ar tumšu gredzenu ap malu) (*erythema multiforme*);
- izplatīti izsitumi ar pūšļiem un ādas lobīšanos, jo īpaši ap muti, degunu, acīm un dzimumorgāniem (*Stīvensa-Džonsona sindroms*), un smagāka forma, kad rodas plaša ādas lobīšanās, kas skar vairāk nekā 30% ķermeņa virsmas (*toksiskā epidermālā nekrolīze*);
- laktacidoze (pārāk liels pienskābes daudzums asinīs).

**Ja pamanāt jebkuru no šiem simptomiem, steidzami sazinieties ar ārstu.**

Ļoti retas blakusparādības, kas konstatējamas ar asins analīžu palīdzību:

- kaulu smadzeņu nespēja veidot jaunas asins šūnas (*izolēta eritrocītu aplāzija*).

### **Ja Jums rodas blakusparādības**

Ja Jūs novērojat kādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, **izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam**.

### **Citas iespējamās blakusparādības kombinētās HIV terapijas gadījumā**

Kombinētā terapija, piemēram, Kivexa, HIV ārstēšanas laikā var izraisīt citu traucējumu rašanos.

### **Infekcijas un iekaisuma simptomi**

#### **Iespējams senu infekciju uzliesmojums**

Cilvēkiem ar progresējošu HIV infekciju (AIDS) ir novājināta imūnsistēma, un viņiem ir lielāka nopietnu (*oportūnistisku*) infekciju rašanās iespējamība. Šādas infekcijas var būt “slēptas” un vājās imūnsistēmas neatpazītas pirms ārstēšanas uzsākšanas. Pēc ārstēšanas sākšanas imūnsistēma nostiprinās un var sākt cīnīties ar infekcijām, tādējādi izraisot infekcijas vai iekaisuma simptomus. Simptomi parasti ir **drudzis** kopā ar kādu no tālāk minētajiem simptomiem:

- galvassāpes,
- vēdersāpes,
- apgrūtināta elpošana.

Retos gadījumos, imūnsistēmai nostiprinoties, tā var uzbrukt arī veselīgiem ķermeņa audiem (*autoimūni traucējumi*). Autoimūnu traucējumu simptomi var rasties daudzus mēnešus pēc tam, kad uzsākt zāļu lietošanu HIV infekcijas ārstēšanai. Simptomi var būt šādi:

- sirdsklauves (ātra vai neregulāra sirdsdarbība) vai trīce,
- hiperaktivitāte (pārmērīgs nemiers un kustīgums),
- vājums, kas sākas plaukstās un pēdās un izplatās uz augšu rumpja virzienā.

**Ja Jums rodas jebkādi infekcijas un iekaisuma simptomi** vai ievērojat kādu no iepriekš minētajiem simptomiem,

**nekavējoties informējiet par to ārstu**. Nelietojiet citas zāles infekcijas ārstēšanai, nekonsultējoties ar ārstu.

### **Jums var rasties problēmas ar kauliem**

Dažiem cilvēkiem, kas lieto kombinētu terapiju HIV ārstēšanai, rodas stāvoklis, ko dēvē par *osteonekrozi*. Tā gadījumā atmirst kaulaudu daļas nepietiekamas asinsapgādes dēļ. Lielāka šī stāvokļa rašanās iespējamība ir cilvēkiem:

- kas kombinēto terapiju lietojuši ilgstoši;
- kas vienlaikus lieto kortikosteroīdu grupas pretiekaisuma līdzekļus;
- kas lieto alkoholu;
- kam ir ļoti novājināta imūnsistēma;
- kam ir liekais svars.

#### **Osteonekrozes pazīmes ir šādas:**

- stīvums locītavās;
- sāpes un smelgšana (īpaši gurnos, ceļgalos vai plecos);
- apgrūtinātas kustības.

Ja konstatējat kādu no šiem simptomiem,

**ziņojiet par to savam ārstam**.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Kivexa**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Kivexa satur**

Katra Kivexa apvalkotā tablete satur aktīvās vielas – 600 mg abakavīra (sulfāta veidā) un 300 mg lamivudīna.

Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, nātrija cietes glikolāts un magnija stearāts tabletes kodolā. Tabletes apvalkā ir Opadry Orange YS-1-13065-A, kas satur hipromelozi, titāna dioksīdu, makrogolu 400, polisorbātu 80 un saulrieta dzeltenu FCF (E110).

### **Kivexa ārējais izskats un iepakojums**

Kivexa apvalkotajām tabletēm vienā pusē ir iespiests uzraksts “GS FC2”. Tās ir oranžas, veidotas kapsulas formā un iepakotas blisteriepakojumos pa 30 tabletēm un vairāku kastīšu blisteriepakojumos pa 90 (3 x 30) tabletēm.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

ViiV Healthcare BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist Netherlands

### **Ražotājs**

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



Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>