

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kivexa 600 mg/300mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg ta' abacavir (bhala sulphate) u 300 mg ta' lamivudine.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf: sunset yellow FCF (E110) 1.7mg f'kull pillola.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli oranġjo, miksijin b'rita, modifikati forma ta' kapsula, u fuq naħa minnhom għandhom imnaqqax GS FC2

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kivexa hija indikata għal terapija antiretrovirali kombinata għall-kura ta' l-infezzjoni bil- virus ta' Immunodeficijenza Umana (HIV) f'adulti, adolexxenti u tfal li jiżnu għallinqas 25 kg (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Qabel ma tinbeda kura b'abacavir, għanda ssir investigazzjoni għall-garr ta' l-allele HLA-B*5701 f'kull pazjent infettat bl-HIV, irrispettament mir-razza (ara sezzjoni 4.4). Abacavir m'għandux jintuża f'pazjenti magħrufa li jgħorru l-allele HLA-B*5701.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tiġi preskritta minn tabib ta' esperjenza fl-immaniġġar tal-infezzjoni HIV.

Pożoloġija

Adulti, adolexxenti u tfal li jiżnu għallinqas 25 kg:

Id-doża rakkomandata ta' Kivexa hi ta' pillola waħda kuljum.

Tfal Inqas Minn 25 kg:

Kivexa m'għandhiex tingħata lil tfal li għandhom piż ta' inqas minn 25 kg għax hi pillola ta' doża fissa u d-doża tagħha ma tistax titnaqqas.

Kivexa hi pillola b'doża fissa u m'għandhiex tingħata lil pazjenti li jkollhom bżonn aġġustamenti fid-doża. Preparazzjonijiet separati ta' abacavir jew lamivudine huma disponibbli f'każi li fihom ikun indikat il-bżonn li titwaqqaf jew li tiġi aġġustata d-doża ta' waħda mis-sustanzi attivi. F'dawn il-każi t-tabib għandu jirreferi għat-tagħrif dwar il-prodott individwali ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Popolazzjonijiet Speċjali

Anzjani:

Fil-preżent ma jeżisti ebda tagħrif farmakokinetiku għal pazjenti ta' 'l fuq minn 65 sena. F'dan il-grupp ta' nies hi rakkomandata li tingħata attenzjoni speċjali minhabba tibdil assoċjat mal-età b'hal indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi u tibdil ta' parametri ematoloġiċi.

Indeboliment renali:

Kivexa m'huwiex rakkomandat għal użu f'pazjenti b'eliminazzjoni ta' kreatinina < 50 ml/min peress li ma jistax isir l-aġġustament meħtieġ fid-doża (ara s-sezzjoni 5.2).

Indebolimen tal-fwied:

Abacavir huwa primarjament metabolizzat mill-fwied. M'hemmx tagħrif kliniku dwar pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied, għalhekk l-użu ta' Kivexa mhux rakkomandat sakemm ma jkunx ikkunsidrat neċessarju. F'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (Punteġġ ta' Child-Pugh ta' 5-6) ikun meħtieġ monitoraġġ sew, inkluż il-monitoraġġ tal-livelli ta' abacavir fil-plazma jekk possibbli (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika:

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kivexa fi tfal li jiżnu inqas minn 25 kg ma ġewx determinati s'issa.

Dejta disponibbli attwalment hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2 imma l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija ma tista' tingħata.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali

Kivexa jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi, jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1. Ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

It-twissijiet u prekawzjonijiet speċjali dwar abacavir u lamivudine huma inklużi f'din is-sezzjoni. M'hemmx prekawzjonijiet u twissijiet oħra dwar Kivexa.

Filwaqt li nġhatat prova li suppressjoni virali effikaċi b'terapja antiretrovirali tnaqqas b'mod sostanzjali r-riskju ta' trażmissjoni sesswali, ma jistax jiġi eskluż riskju residwu. Għandhom jittiehdu prekawzjonijiet biex tiġi evitata t-trażmissjoni skont il-linji gwida nazzjonali.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (ara wkoll sezzjoni 4.8):

Abacavir huwa assoċjat ma' riskju għal reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (HSR) (ara sezzjoni 4.8) karatterizzati minn deni u/jew raxx ma' sintomi oħra li jindikaw l-involviment ta' ħafna organi. HSRs ġew osservati b'abacavir, li uħud minnhom kienu ta' periklu għall-ħajja, u f'każijiet rari fatali, meta ma jiġux ġestiti b'mod xieraq.

Ir-riskju li jseħħ HSR għal abacavir huwa għoli għall-pazjenti li jittestjaw pozittiv għall-allele HLA-B*5701. Madanakollu, HSRs għal abacavir ġew irrapportati fi frekwenza aktar baxxa f'pazjenti li ma jgħorru din l-allele.

Għalhekk għandhom jiġu segwiti dawn li ġejjin:

- Qabel ma tinbeda t-terapija għandu dejjem jiġi dokumentat l-istatus HLA-B*5701.
 - Kivexa qatt ma għandu jinbeda fuq pazjenti bi status pozittiv għal HLA-B*5701, u lanqas fuq pazjenti bi status negattiv għal HLA-B*5701 li kien kellhom HSR suspettat għal abacavir fuq skema precedenti li kien fiha abacavir. (eż. Ziagen, Trizivir, Triumeq)
 - **Kivexa għandu jitwaqqaf minghajr dewmien**, anke fin-nuqqas tal-allele HLA-B*5701, jekk ikun hemm suspett ta' HSR. Dewmien fit-twaqqif tal-kura b'Kivexa wara l-bidu ta' sensitività eċċessiva jista' jwassal għal reazzjoni ta' periklu għall-ħajja.
 - Wara li titwaqqaf il-kura b'Kivexa minħabba raġunijiet ta' suspett ta' HSR, Kivexa **jew kwalunkwe prodott mediċinali iehor li fih abacavir** (eż. Ziagen, Trizivir, Triumeq) **qatt ma għandu jerġa jinbeda**.
 - Jekk wara suspett ta' HSR għal abacavir, jerġgħu jinbdew jingħataw prodotti li fihom abacavir dan jista' jwassal biex is-sintomi jerġgħu jitfaċċaw wara ftit sigħat. Generalment din ir-rikaduta tkun aktar severa mill-ewwel preżentazzjoni, u tista' tinkludi pressjoni baxxa ta' periklu għall-ħajja u mewt.
 - Sabiex jiġi evitat li jerġgħu jibdew abacavir, pazjenti li jkunu esperjenzaw HSR suspettat għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jarmu l-bqija tal-pilloli tagħhom ta' Kivexa
- **Deskrizzjoni Klinika ta' HSR għal abacavir**

HSR għal abacavir kienet ikkaratterizzata sew permezz ta' studji kliniċi u waqt is-segwitu ta' wara t-tqeghid fis-suq. Generalment is-sintomi deheru fl-ewwel sitt ġimgħat (żmien medjan biex jibdew ta' 11-il jum) mill-bidu tal-kura b' abacavir, **għalkemm dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jseħhu fi kwalunkwe hin waqt it-terapija**.

Kwazi l-HSRs kollha għal abacavir jinkludu deni u/jew raxx. Sinjali u sintomi oħra li kienu osservati bħala parti mill-HSRs għal abacavir huma deskritti fid-dettall fis-sezzjoni 4.8 (Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula), fosthom sintomi respiratorji u gastrointestinali. B'mod importanti, dawn is-sintomi **jistgħu jwasslu għal dijanjosi ħażina ta' HSR bħala mard respiratorju (pulmonite, bronkite, faringite), jew gastroenterite**.

Is-sintomi relatati ma' HSR jaggravaw meta t-terapija titkompla u jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Dawn is-sintomi normalment ma jibqgħux jidheru meta jitwaqqaf abacavir.

Rarament, pazjenti li waqfu abacavir għal raġunijiet oħra minbarra sintomi ta' HSR esperjenzaw ukoll reazzjonijiet ta' periklu għall-ħajja fi ftit sigħat li reġgħu bdew it-terapija b' abacavir (ara Sezzjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula). F'dawn il-pazjenti abacavir għandu jerġa jinbeda biss f' ambjent fejn ikun hemm assistenza medika faċilment disponibbli.

Piż u parametri metabolici

Matul terapija antiretrovirali tista' sseħħ zieda fil-piż u fil-livelli tal-lipidi u tal-glukożju fid-demm. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu relatati ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' ħajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tal-kura, filwaqt li għaż-zieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi kura partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukożju fid-demm, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għall-kura tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Pankreatite

Kaži ta' pankreatite ġew rappurtati, iżda għadu mhux magħruf jekk dan l-effett huwiex relatat mall-kura b'lamivudine u abacavir.

Riskju ta' falliment viroloġiku:

- Terapija tripla b' nukleosidi : Ġew rappurtati kaži ta' rata għolja ta' indeboliment viroloġiku, u li nholqot reżistenza fi stadju bikri meta abacavir u lamivudine ngħataw flimkien ma' tenofovir disoproxil fumarate b'kors ta' darba kuljum.
- Ir-riskju ta' falliment viroloġiku b'Kivexa jista' jkun oġhla minn dak b'għażliet terapewtiċi oħra (ara sezzjoni 5.1).

Mard fil-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kivexa ma ġewx stabbiliti f'pazjenti b'mard sinifikanti tal-fwied. Kivexa mhuwiex rakkomandat li jingħata lil pazjenti b'indeboliment moderat jew serju tal-fwied (ara sezzjoni 4.2 u 5.2).

Pazjenti b'disfunzjoni tal-fwied eżistenti minn qabel, inkluż epatite attiva kronika għandhom frekwenza akbar ta' anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied waqt terapija antiretrovirali kombinata, u għandhom jiġu ssorveljati skont Prattika Standard. Jekk ikun hemm evidenza ta' aggravar tal-mard tal-fwied f'pazjenti bħal dawn, għandu jiġi kkunsidrat interruzzjoni jew twaqqif tal-kura.

Pazjenti infettati wkoll bil-virus tal-epatite B jew C kronika

Pazjenti b'epatite kronika B jew C u li jkunu fuq terapija kombinata retrovirali jkunu qeġhdin f'riskju oġhla ta' reazzjonijiet avversi fil-fwied li jistgħu ikunu serji u potenzjalment fatali. Fil-każ li tingħata ukoll terapija antivirali għall-epatite B jew C, jekk jogħġbok ara wkoll l-informazzjoni rilevanti dwar il-prodott għal dawn il-prodotti mediċinali.

Jekk lamivudine jkun qed jintuża fl-istess waqt għall-kura ta' HIV u l-virus tal-epatite B (HBV), aktar taġhrif li għandu x'jaqsam mal-użu ta' lamivudine fil-kura ta' infezzjoni tal-epatite B jista' jinstab fis-Sommarju tal-Karatteristiċi għall-prodotti li fihom lamivudine li huma indikati għall-kura ta' HBV.

Jekk Kivexa titwaqqaf f'pazjenti li jkunu infettati ukoll bl-HBV, hu rakkomandat monitoraġġ perjodikament kemm ta' testijiet dwar il-funzjoni tal-fwied, kif ukoll ta' *markers* ta' replikazzjoni ta' l-HBV, għax meta jitwaqqaf lamivudine l-epatite tista' terġa' tohroġ akutament (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal prodotti li fihom lamivudine li huma indikati għall-kura ta' HBV).

Disfunzjoni mitokondrijali wara l-espozizzjoni in utero

Analogi tan-nukleosidi u tan-nekleotidi jistgħu jaffettwaw il-funzjoni mitokondrijali sa grad varjabbli, li għet innutata l-iktar bi stavudine, didanosine u zidovudine. Kien hemm rapporti ta' kaži ta' funzjonament mitokondrijali hażin fi trabi negattivi għall-HIV, li kienu esposti, in utero u/jew wara t-twelid, għal analogi tan-nukleosidi: dawn kienu predominantament jikkonċernaw kura b'korsijiet li fihom zidovudine. L- aktar reazzjonijiet avversi rappurtati huma mard ematoloġiku (anemija, newtropenja) u disturbi ta' metabolizmu (iperlaktejtimja, iperlajpejzimja). Dawn spiss kienu reazzjonijiet li jgħaddu. Rarament ġew irrappurtati disturbi newroloġiċi li ma tfaċċawx mill-ewwel (*ipertonja*, aċċessjoni, imġieba mhux normali). Mhuwiex magħruf jekk id-disturbi newroloġiċi bħal dawn humiex tal-mument jew permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jitqiesu għal kull tarbija li tkun għet esposta *in utero* għal analogi tan-nukleosidi u tan-nukleotidi, li tippreżenta sejbiet kliniċi serji ta' etjoloġija mhux magħrufa b'mod partikolari sejbiet newroloġiċi. Dawn is-sejbiet m'għandhomx jaffettwaw ir-rakkomandazzjonijiet fis-seħħ dwar l-użu ta' terapija antiretrovirali fil-każ ta' nisa tqal biex tiġi evitata t-trasmissjoni vertikali ta' l-HIV.

Sindromu ta' Riattivazzjoni Immuni

F'pazjenti nfettati bl-HIV b' deficjenza qawwija fl-immunita meta nbdiel tinghata t-terapija antiretrovirali kombinata (TARK), tista' tinholoq reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunistiċi asintomatiċi jew residwali u tikkawża kondizzjonijiet kliniċi serji jew tiggrava s-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati fl-ewwel ġimgħat jew xhur li fihom tkun bdiet it-TARK. Eżempji rilevanti huma retinite ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati jew fokali, u pulmonite *Pneumocystis jirovecii* (ħafna drabi ssir referenza għaliha bħala PCP). Kull sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġu evalwat u għandu jinbeda trattament meta meħtieġ. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ukoll kienu rrapportati li jseħħu fl-isfond ta' attivazzjoni immuni mill-ġdid; madankollu, il-ħin irrappurtat sal-bidu huwa aktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu diversi xhur wara l-bidu tal-kura.

Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hi meqjusa li tkun ġejja minn ħafna fatturi (inklużi użu ta' steroidi, konsum ta' alkohol, immunosoppressjoni qawwija, indiċi oġhla ta' piż tal-ġisem), każi ta' osteonekrozi ġew rrapportati partikularment f'pazjenti bil-marda HIV avvanzata u/jew esponiment fit-tul għal TARK. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir li jkellmu tabib jekk iħossu uġiġh fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew diffikultà fil-movimenti tagħhom.

Infezzjonijiet opportunistiċi

Il-pazjenti għandhom ikunu avżati li Kivexa jew kull terapija antiretrovirali oħra ma jfejqux infezzjoni ta' HIV u li dawn xorta jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi u komplikazzjonijiet oħra ta' l-infezzjoni HIV. Għalhekk il-pazjenti għandhom jibqgħu taħt osservazzjoni klinika stretta minn tobbja b'esperjenza fil-kura ta' dan il-mard assoċjat ma' l-HIV.

Infart Mijokardijaku

Studji ta' osservazzjoni wrew assoċjazzjoni bejn infart mijokardijaku u l-użu ta' abacavir. Dawk studjati kienu l-aktar pazjenti b'esperjenza antiretrovirali. Data minn studji kliniċi urew numri limitati ta' infarti mijokardijaċi u ma setgħetx tkun eskluża zieda żgħira fir-riskju. Fuq kollox id-data disponibbli minn kohort ta' osservazzjoni u minn studji *randomised* juru xi inkonsistenza u allura la jistgħu jikkonfermaw u lanqas jinnegaw relazzjoni każwali bejn trattament b' abacavir u r-riskju ta' infart mijokardijaku. Sa llum, ma hemm l-ebda mekkaniżmu bijoloġiku stabbilit biex jispjega zieda potenzjali fir-riskju. Meta jkun preskritt Ziagen, għandha tittiehed kull azzjoni biex tipprova timminimizza kull fattur ta' riskju li jista' jinbidel (e.ż. tipjip, pressjoni għolja, u xaħam għoli fid-demm).

Interazzjonijiet ma' Mediċini:

Kivexa m'għandux jittiehed flimkien ma' kwalunkwe prodotti mediċinali oħra li fihom lamivudine jew ma' prodotti mediċinali li fihom emtricitabine.

It-taħlita ta' lamivudine ma' cladribine mhux rakkomandata (ara sezzjoni 4.5).

Eċċipjenti

Kivexa fih s-sustanza azo li tagħti l-kulur, sunset yellow, li tista' tikkawża reazzjonijiet allergiċi.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Kivexa fih abacavir u lamivudine, għalhekk l'interazzjonijiet kollha identifikati għal dawn huma rilevanti għal Kivexa. Studji kliniċi urew li m'hemmx interazzjonijiet kliniċi sinifikanti bejn abacavir u lamivudine.

Abacavir jiġi mmetabolizzat permezz tal-enzimi UDP-glucuronyltransferase (UGT) u tal-alkoħol dehydrogenase; l-ghoti tiegħu flimkien ma' indutturi jew impedituri tal-enzimi UGT jew flimkien ma' sustanzi li jitnehhew permezz tal-alkoħol dehydrogenase jista' jibdel l-esponiment għal abacavir. Lamivudine jitnehħa mill-kliwi. Tnehħija attiva ta' lamivudine mill-kliwi għal ġol-awrina hija medjata permezz ta' trasportaturi ta' katjoni organiċi (OCTs); l-ghoti ta' lamivudine ma' impedituri ta' OCT jista' jżid l-esponiment għal lamivudine.

Abacavir u lamivudine m'humiex metabolizzati b' mod sinifikanti b'enzimi cytochrome P₄₅₀ (bħal CYP 3A4, CYP 2C9 jew CYP 2D6) u lanqas ma jimpedixxu jew jinduċu din is-sistema ta' enzimi. Għalhekk mhux probabbli li jseħħu interazzjonijiet ma' inibituri tal-protease antiretrovirali ma' non-nucleosides u prodotti mediċinali oħra metabolizzati bl-enzimi ewlenin ta' P₄₅₀.

Kivexa ma għandux jittiehed ma' xi prodott mediċinali ieħor li fih lamivudine (ara sezzjoni 4.4).

Il-lista t'hawn taħt m'għandiex tkun ikkunsidrata bhala kompluta iżda hija tipika tal-klassijiet studjati.

Mediċini Skont il-Qasam Terapewtiku	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%) (Kif x'aktarx jahdem)	Rakkommandazzjoni dwar l-ghoti flimkien
PRODOTTI MEDIĊINALI ANTIRETROVIRALI		
Didanosine /Abacavir	L-interazzjoni ma gietx studjata.	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Didanosine/Lamivudine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Zidovudine/Abacavir	L-interazzjoni ma gietx studjata	
Zidovudine/Lamivudine Zidovudine doża waħda ta' 300 mg Lamivudine doża waħda ta' 150 mg	Lamivudine: L-AUC ↔ Zidovudine : L-AUC ↔	
Emtricitabine/Lamivudine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	Minħabba similaritajiet, Kivexa ma għandux jingħata fl-istess ħin ma' analogi ta' cytidine oħrajn, bħal emtricitabine.
PRODOTTI ANTIINFETTIVI		
Trimethoprim/sulfamethoxazole (Co-trimoxazole)/Abacavir	L-interazzjoni ma gietx studjata.	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' Kivexa. Meta jkun hemm il-htieġa ta' għoti flimkien ma' co-trimoxazole is warranted, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b' mod kliniku. Doži għoljin ta' trimethoprim/sulfamethoxazole għall-kura ta' pulmonite ikkawżata minn <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) u toxoplasmosis ma ġewx studjati u għandhom jiġu evitati.
Trimethoprim/sulfamethoxazole (Co-trimoxazole)/Lamivudine (160mg/800mg darba kuljum għal 5 ijiem/doża waħda ta' 300mg)	Lamivudine: L-AUC ↑40% Trimethoprim: L-AUC ↔ Sulfamethoxazole: L-AUC ↔ (impediment tat-trasportatur tal-katjoni organiċi)	
ANTIMIKOBATTERIĊI		

Rifampicin/Abacavir	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Hemm il-possibbiltà li l-koncentrazzjonijiet ta' abacavir fil-plażma jonqsu kemxejn permezz ta' induzzjoni ta' UGT.	M'hemmx dejta biżżejjed biex jiġi rakkomandat aġġustament fid-doża.
Rifampicin/Lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata	
ANTI-KONVULŻIVI		
Phenobarbital/Abacavir	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Hemm il-possibbiltà li l-koncentrazzjonijiet ta' abacavir fil-plażma jonqsu kemxejn permezz ta' induzzjoni ta' UGT.	M'hemmx dejta biżżejjed biex jiġi rakkomandat aġġustament fid-doża.
Phenobarbital/Lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Phenytoin/Abacavir	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Hemm il-possibbiltà li l-koncentrazzjonijiet ta' abacavir fil-plażma jonqsu kemxejn permezz ta' induzzjoni ta' UGT.	M'hemmx dejta biżżejjed biex jiġi rakkomandat aġġustament fid-doża. Immonitorja l-koncentrazzjonijiet ta' phenytoin.
Phenytoin/Lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
ANTIISTAMINI (ANTAGONISTI TAR-RIĊETTUR H2 TAL-ISTAMINA)		
Ranitidine/Abacavir	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża .
Ranitidine/Lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mhux probabbli li jkun hemm interazzjoni sinifikanti b'mod kliniku. Parti biss minn ranitidine titneħha permezz tas-sistema ta' trasport ta' katjoni organiċi tal-kliewi.	
Cimetidine/Abacavir	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Cimetidine/Lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mhux probabbli li jkun hemm interazzjoni sinifikanti b'mod kliniku. Parti biss minn cimetidine titneħha permezz tas-sistema ta' trasport ta' katjoni organiċi tal-kliewi.	
ĊITOTOSSIĊI		
Cladribine/Lamivudine	Interazzjoni mhux studjata. <i>In-vitro</i> lamivudine jwaqqaf il-fosforilizzazzjoni intracellulari ta' cladribine li potenzjalment twassal għal riskju ta' nuqqas ta' effiċjenza ta' cladribine fil-każijiet ta' tahlit fl-isfond kliniku. Ċerti sejbiet kliniċi ukoll juru l-possibbiltà ta' interazzjoni bejn lamivudine u cladribine	L-użu ta' lamivudine ma' cladribine fl-istess hin mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
OPIOJDI		

Methadone/Abacavir (40 sa 90mg darba kuljum għal 14-il ġurnata /doża waħda ta' 600mg, imbagħad 600mg darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata)	Abacavir: L-AUC ↔ Is-Cmax ↓35% Methadone: Is-CL/F ↑22%	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' Kivexa. Aktarx li ma jsirx aġġustament fid-doża ta' metadone għall- biċċa l-kbira tal-pazjenti; jista' jkun li kultant tkun meħtieġa titrazzjoni mill-ġdid tad-doża.
Methadone/Lamivudine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
RETINOJDI		
Komposti ta' retinojd (eż. isotretinoin)/Abacavir	L-interazzjoni ma gietx studjata. Interazzjoni hija possibbli minhabba r-rotta komuni ta' eliminazzjoni permezz ta' alkoħol dehydrogenase.	M'hemmx dejta biżżejjed biex jiġi rakkomandat aġġustament fid-doża.
Komposti ta' retinojd (eż. isotretinoin)/Lamivudine L-ebda studji dwar interazzjoni	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
MIXXELLANJA		
Ethanol/Abacavir (doża waħda ta' 0.7 g/kg/doża waħda ta' 600mg)	Abacavir: L-AUC ↑41% Ethanol: L-AUC ↔ (Impediment ta' alkoħol dehydrogenase)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Ethanol/Lamivudine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Soluzzjoni ta' sorbitol (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g)/ Lamivudine	Doża waħda lamivudine soluzzjoni orali 300 mg Lamivudine: AUC ↓ 14%; 32%; 36% Cmax ↓ 28%; 52%, 55%.	Meta possibbli, evita l-għoti flimkien kroniku ta' Kivexa ma' prodotti mediċinali li fihom sorbitol jew polialkoħol iehor b'azzjoni ożmotika jew alkoħol monosakkaridu (eż. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Ikkunsidra monitoraġġ aktar frekwenti tat- tagħbija virali tal-HIV-1 meta l-għoti flimkien kroniku ma jkunx jista' jiġi evitat.

Taqisriet: ↑ = Żieda; ↓=tnaqqis; ↔= l-ebda tibdil sinifikanti; AUC=erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni mal-hin; Cmax= l-ogħla konċentrazzjoni osservata; CL/F=tnehhija li tidher wara doża orali

Popolazzjoni pedjatrika

Twettqu biss studji ta' interazzjoni fl-adulti.

4.6 Fertiltà, tqala u tredidigh

Tqala

Bhala regola ġenerali, meta wiehed jiddeċiedi li juża sustanzi antiretrovirali għall-kura ta' infezzjoni bl-HIV f' nisa tqal biex b'hekk jitnaqqas ir-riskju li l-HIV tgħaddi mingħand l-omm għat-tarbija tat-twelid, għandu jqis id-dejta mill-annimali kif ukoll l-esperjenza klinika f' nisa tqal.

L-istudji fl-annimali b' abacavir urew tossicità għall-iżvilupp tal-embriju u l-fetu fil-firien, iżda mhux fil-fniek. Studji fl-annimali b' lamivudine wrew żieda fl-imwiet embrjonici fil-fniek, iżda mhux fil-firien (ara sezzjoni 5.3).

Is-sustanzi attivi ta' Kivexa jistgħu jimpedixxu r-replikazzjoni tad-DNA fiċ-ċelluli u abacavir intwera li seta' jikkawża kanċer fl-annimali (ara sezzjoni 5.3). Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhijiex magħrufa. Intwera li jsehh trasferiment ta' abacavir u lamivudine mill-plaċenta fil-bnedmin.

Fin-nisa tqal ikkurati b' abacavir, aktar minn 800 eżitu wara l-espożizzjoni tal-ewwel trimestru u aktar minn 1000 eżitu wara l-espożizzjoni tat-tieni u t-tielet trimestru ma jindikaw ebda effett malformattiv fuq il-fetu/tarbija tat-twelid. F'nisa tqal ikkurati b' lamivudine, aktar minn 1,000 eżitu wara l-espożizzjoni tal-ewwel trimestru u aktar minn 1000 eżitu wara l-espożizzjoni tat-tieni u t-tielet trimestru ma jindikaw ebda effett malformattiv fuq il-fetu/tarbija tat-twelid. M'hemm ebda dejta dwar l-użu ta' Kivexa fit-tqala, madankollu r-riskju malformattiv mhuwiex probabbli fil-bnedmin abbażi ta' din d-dejta.

Għal pazjenti infettati wkoll bl-epatite li qed jiġu kkurati bi prodotti mediċinali li fihom lamivudine bħal ma huwa Kivexa u li sussegwentement joħorgu tqal, għandha titqies il-possibbiltà li l-epatite terga' titfaċċa mill-ġdid meta lamivudine jitwaqqaf.

Disfunzjoni tal-mitokondrija

Analogi ta' nuklejosidi u nuklejetidi ntwerew li jikkawżaw gradi differenti ta' hsara fil-mitokondrija *in vitro* u *in vivo*. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-mitokondrija fi trabi negattivi għall-HIV li fil-ġuf u/jew wara t-twelid kienu esposti għal analogi ta' nuklejosidi (ara sezzjoni 4.4).

Treddiġh

Abacavir u l-metaboliti tiegħu jiġu eliminati fil-halib ta' firien li qegħdin irediġu. Abacavir jiġi eliminat ukoll fil-halib tal-bniedem.

Abbażi ta' aktar minn 200 par ta' omm/tfal ikkurati għall-HIV, il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' lamivudine fi trabi li jerdgħu ta' ommijiet kkurati għall-HIV huma baxxi ħafna (<4% tal-konċentrazzjonijiet fis-serum tal-omm) u progressivament jonqsu għal livelli li ma jistgħux jitkejlu meta trabi li jerdgħu jagħlqu 24 ġimgħa ta' età. M'hemm l-ebda dejta disponibbli dwar is-sigurtà ta' abacavir u lamivudine meta jingħata lil trabi iżgħar minn tliet xhur.

Huwa rrakkomandat li nisa infettati bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom, fl-ebda ċirkustanza sabiex jevitaw it-tixrid tal-HIV.

Fertilità

Studji fl-annimali urew li la abacavir u lanqas lamivudine m'għandhom xi effett fuq il-fertiltà (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. L-istatus kliniku tal-pazjent u r-reazzjonijiet avversi ta' Kivexa fil-passat għandhom ikunu kkunsidrati meta titqies il-kapaċità għal sewqan jew thaddim ta' makkinarju.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi rappurtati dwar Kivexa kienu jaqblu mal-profil ta' sigurtà ta' abacavir u lamivudine meta mogħtija bħala prodotti mediċinali separatament. Dwar bosta minn dawn ir-

reazzjonijiet avversi m'huwiex ċar jekk humiex relatati mas-sustanza attiva, mal-varjeta' kbira ta' prodotti mediċinali wżati fl-immaniġġjar ta' l-infezzjoni HIV, jew jekk humiex riżultat tal-proċess innifsu tal-marda.

Hafna mir-reazzjonijiet avversi elenkati hawn taht isehhu b'mod komuni (dardir, rimettar, dijarea, deni, letarġija, raxx) f'pazjenti b'sensittività eċċessiva għal abacavir. Għalhekk, pazjenti li jkollhom xi wiehed minn dawn is-sintomi għandhom jiġu vvalutati bir-reqqa għall-preżenza ta' din is-sensittività eċċessiva (ara sezzjoni 4.4). Ġew irrapportata każijiet rari hafna ta' eritema multiforme, is-sindromu ta' Stevens-Johnson jew nekrolizi epidermali tossika fejn ma setgħetx tiġi eskluża sensittività eċċessiva għal abacavir. F'każijiet bħal dawn prodotti mediċinali li fihom abacavir għandhom jitwaqqfu għal kollox.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

L-effetti avversi kkunsidrati li huma għallinqas possibilmment relatati ma' abacavir jew lamivudine huma elenkati skond is-sistema tal-ġisem, klassi ta' l-organi u l-frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma mfissra bħala komuni hafna ($>1/10$), komuni ($>1/100$ sa $<1/10$), mhux komuni ($>1/1,000$ sa $<1/100$), rari ($>1/10,000$ sa $<1/1,000$), rari hafna ($<1/10,000$).

Sistema tal-ġisem	Abacavir	Lamivudine
Disturbi fid-demm u fis-sistema limfatika		<i>Mhux komuni:</i> Newtropsenja u anemija(it-tnejn kultant qawwijn hafna), tromboċitopenja <i>Rari hafn:</i> Aplazja ta' ċelluli ħomor biss
Disturbi fis-sistema immuni	<i>Komuni:</i> sensitività eċċessiva	
Disturbi fil-metaboliżmu u fin-nutrizzjoni	<i>Komuni:</i> anoressja <i>Rari hafna:</i> Aċidozi lattika	<i>Rari hafna:</i> Aċidozi lattika
Disturbi fis-sistema nervuża	<i>Komuni:</i> uġiġħ ta' ras	<i>Komuni:</i> Uġiġħ ta' ras, insomnja. <i>Rari hafna:</i> Każi ta' newropatija periferali (jew paraesteżija) ġew rappurtati
Disturbi respiratorji, toraċiċi, u medjastinali		<i>Komuni:</i> Sogħla, sintomi fl-imnieħer
Disturbi gastro-intestinali	<i>Komuni:</i> nawżeja, remettar, dijarrea <i>Rari:</i> dehret pankreatite, iżda mhux ċert jekk kinetx kawżata minn abacavir	<i>Komuni:</i> Nawżeja, rimettar, uġiġħ addominali jew bughawwieġ, dijarreja <i>Rari:</i> Żjieda ta' amylase fis-serum. Kien hemm każi ta' pankreatite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		<i>Mhux komuni:</i> Żjieda ta' enzimi tal-fwied(AST, ALT) <i>Rari:</i> Epatite
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	<i>Komuni:</i> raxx, (mingħajr sintomi sistemiċi) <i>Rari hafna:</i> eritema multiformi, sindromu ta' Stevens-Johnson u nekrolizi tossika epidermali	<i>Komuni:</i> Raxx, alopeċja <i>Rari:</i> Anġjoedema
Disturbi muskolu-skeltriċi u tat-tessuti konnettivi		<i>Komuni:</i> Artralġja, mard tal-muskoli <i>Rari:</i> Rabdomijoloži
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	<i>Komuni:</i> deni, letarġija, għeja	<i>Komuni:</i> Għeja, telqa, deni

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sensittività eċċessiva għal abacavir

Is-sinjali u s-sintomi ta' din l-HSR huma elenkati hawn taħt. Dawn ġew identifikati jew minn studji kliniċi jew minn sorveljanza wara t-tqegħid fis-suq. Dawk li ġew irrapportati **f'mill-inqas 10%** tal-pazjenti b'reazzjoni ta' sensitività eċċessiva huma f'test b'tipa grassa.

Kważi l-pazjenti kollha li jiżviluppaw reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva jkollhom deni u/jew raxx (ġeneralment makulopapulari jew urtikarjali) bħala parti mis-sindromu, madankollu sehħew reazzjonijiet mingħajr raxx jew deni. Sintomi ewlenin oħra jinkludu sintomi gastrointestinali, respiratorji jew kostituzzjonali bħal letarġija u telqa.

Ġilda

Raxx (ġeneralment makulopapulari jew urtikarjali)

<i>Passaġġ gastrointestinali</i>	Dardir, rimettar, dijarea, uġiġh addominali, ulċeri fil-halq
<i>Passaġġ respiratorju</i>	Dispnea, sogħla , uġiġh fil-grizmejn, sindromu ta' diffikultà respiratorja fl-adulti, insuffiċjenza respiratorja
<i>Mixxellanji</i>	Deni, letargija, telqa , edema, limfadenopatija, pressjoni baxxa, konguntivite, anafilassi
<i>Newroloġiċi/Psikjatriċi</i>	Uġiġh ta' ras , parastesija
<i>Ematoloġiċi</i>	Limfopenija
<i>Fwied/frixa</i>	Testijiet elevati tal-funzjoni tal-fwied , epatite, insuffiċjenza tal-fwied
<i>Muskuloskelettriċi</i>	Mijaġġja , rarament mijolisi, artralġja, zieda fil-creatine phosphokinase
<i>Uroloġija</i>	Krejinina għolja, insuffiċjenza renali

Sintomi relatati m' din l-HSR jaggravaw b'terapija kontinwa u jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja u f'każijiet rari, kienu fatali.

Jekk abacavir jerġa' jinbeda wara HSR għal abacavir dan iwassal biex is-sintomi jerġgħu jitfaċċaw wara ftit sigħat. Din ir-rikaduta tal-HSR hija normalment aktar severa mill-ewwel preżentazzjoni, u tista' tinkludi pressjoni baxxa ta' periklu għall-ħajja u mewt. Reazzjonijiet simili sehħew ukoll b'mod mhux frekwenti wara li abacavir reġa' inbeda f'pazjenti li kellhom biss wiehed mis-sintomi ewlenin ta' sensitività eċċessiva (ara hawn fuq) qabel ma waqqfu abacavir; u f'okkażjonijiet rari hafna deheru wkoll f'pazjenti li reġgħu bdew it-terapija mingħajr ma kien kellhom ebda sintomu preċedenti ta' HSR (jiġifieri pazjenti li qabel kienu kunsidrati li kienu jittolleraw abacavir).

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demem jistgħu jiżiedu matul terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Sindromu ta' rijattivazzjoni immunitarja

F'pazjenti nfettati bl-HIV b'defiċjenza qawwija fl-immunita' meta tibda tingħatalhom terapija antiretrovirali kombinata, tista' titfaċċa reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi asintomatiċi jew residwali. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ukoll kienu rrapportati li jsehħu fl-isfond ta' rikostituzzjoni immuni; madankollu, il-hin irrappurtat sal-bidu huwa aktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsehħu diversi xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Osteonekrozi

Deheru xi każi ta' osteonekrozi, partikolarment f'pazjenti b'fatturi ta' riskju ġeneralment magħrufa, b'mard ta' HIV li daħal 'il ġewwa, jew b'esponiment fit-tul għal TARK. Mhux magħruf kemm din tigris spiss (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Il-baži ta' dejta dwar is-sigurtà biex tappoġġa dożaġġ ta' darba kuljum f'pazjenti pedjatriċi toħroġ mill-Prova ARROW (COL105677) li fiha, 669 individwu pedjatriku infettati bl-HIV-1 (minn 12-il xahar sa ≤ 17 -il sena) irċevew abacavir u lamivudine jew darba jew darbtejn kuljum (ara sezzjoni 5.1). Fi hdan din il-popolazzjoni, 104 individwi pedjatriċi infettati bl-HIV-1, li jiżnu għallinqas 25 kg

irċevew abacavir u lamivudine bħala Kivexa darba kuljum. F'individwi pedjatriċi li rċevew jew dożaġġ ta' darba jew ta' darbtejn kuljum ma għet identifikata ebda kwistjoni addizzjonali dwar is-sigurtà, meta mqabbel ma' adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Ebda sintomi jew sinjali speċifiċi ma ġew identifikati wara t-teħid ta' doża eċċessiva ta' abacavir jew lamivudine, minbarra dawk imnizzlin bħala effetti mhux mixtieqa.

Jekk ikun hemm każ ta' doża eċċessiva l-pazjent għandu jibqa' taħt osservazzjoni għall-evidenza ta' tossiċità (ara sezzjoni 4.8), u għandha tingħata kura bażika ta' support kif ikun hemm bżonn. Billi lamivudine jista' jiġi dijalisizzat, tista' tintuża emodijalizi kontinwa fit-trattament ta' doża eċċessiva, għalkemm m'hemmx studji dwar dan. Għadu mhux magħruf jekk abacavir jistax jitneħħa b'dijalizi peritonali jew b'emodijalizi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Propjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini kontra l-vajrus għall-użu sistemiku, mediċini kontra l-vajrus għall-kura ta' infezzjonijiet b'HIV, kombinazzjonijiet. Kodiċi ATC: J05AR02

Mekkaniżmu ta' azzjoni: Abacavir u lamivudine huma NRTIs, u huma inibituri potenti selettivi kontra r-replikazzjoni tal-HIV-1 u l-HIV-2 (LAV2 u EHO). Kemm Abacavir, kif ukoll lamivudine jiġu metabolizzati sekwenzjalment b'kinases ta' ġoċ-ċelloli, għall-5'-triphosphate rispettivi (TP) li huma l-parti attiva. Lamivudine-TP u carbovir-TP (il-forma tat-triphosphate attiva ta' abacavir) huma substrati u inibituri kompetittivi ta' l-HIV reverse transcriptase (RT). Madankollu, l-attività anti-virali ewlenija tagħhom hi permezz ta' l-inkorporazzjoni tal-forma monofosfata fil-katina virali tad-DNA, li tirriżulta fid-distruzzjoni tal-katina. Abacavir u lamivudine triphosphates juru affinita' sostanzjalment inqas għal polymerases tad-DNA taċ-ċellula reċipjenta.

Ma deher ebda effett antagonistiku *in vitro* b'lamivudine u b'antiretrovirali oħrajn (aġenti ttestjati: didanosine, nevirapine-u zidovudine). L-attività antivirali ta' abacavir fil-kultura taċ-ċelloli ma għetx antagonizzata meta kkombinat mal-inibituri reverse transcriptase nukleoside (NRTIs - nucleoside reverse transcriptase inhibitors) didanosine, emtricitabine, stavudine, tenofovir-jew zidovudine, l-inibitur reverse transcriptase mhux nukleoside (NNRTI - non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) nevirapine, jew l-inibitur tal-protease (PI - protease inhibitor) amprenavir.

Attività Antivirali in vitro

Kemm abacavir kif ukoll lamivudine ntwerew li jimpedixxu r-replikazzjoni ta' razez tal-laboratorju u tal-iżolati kliniċi tal-HIV f'numru ta' tipi ta' ċelluli, li jinkludu linji ta' ċelluli T mibdula, linji ġejjin minn monoċiti/makrofaġi u kulturi primarji ta' limfoċiti tad-demem periferali (PBLs) u monoċiti/makrofaġi attivati. Il-konċentrazzjoni ta' mediċina meħtieġa biex tikkawża effett ta' 50% fuq ir-replikazzjoni tal-virus (EC₅₀) jew konċentrazzjoni inibitorja ta' 50% (IC₅₀) varjat skont it-tip tal-virus u taċ-ċellula li qed tilqa' fiha l-virus.

L-EC₅₀ medja għal abacavir kontra razez ta' HIV-1_{IIIB} u HIV-1_{HXB2} tal-laboratorju kienet fuq medda bejn 1.4 u 5.8 µM. Il-valuri EC₅₀ medjani jew medji għal lamivudine kontra razez HIV-1 tal-

laboratorju kienu fuq medda ta' bejn 0.007 u 2.3 μM . L-EC₅₀ medja kontra razez ta' HIV-2 (LAV2 u EHO) tal-laboratorju kienet fuq medda bejn 1.57 u 7.5 μM għal abacavir u bejn 0.16 u 0.51 μM għal lamivudine.

Il-valuri ta' EC₅₀ għal abacavir kontra s-sottotipi tal-Grupp M ta' HIV-1 (A-G) kienu fuq medda minn 0.002 sa 1.179 μM , kontra l-Grupp O minn 0.022 sa 1.21 μM , u kontra l-iżolati ta' HIV-2, minn 0.024 sa 0.49 μM . Għal lamivudine, il-valuri EC₅₀ kontra s-sottotipi (A-G) ta' HIV-1 kienu fuq medda bejn 0.001 u 0.170 μM , kontra l-Grupp O bejn 0.030 u 0.160 μM u kontra l-iżolati ta' HIV-2 bejn 0.002 u 0.120 μM fiċ-ċelluli mononukleari tad-demem periferali.

Kampjuni b'linja bazi ta' HIV-1 minn individwi li qatt ma ħadu kura qabel li ma kellhom l-ebda sostituzzjonijiet ta' aċidi amminici assoċjati ma' *reżistenza* ġew stmati bl-użu tal-assaġġ Virco Antivirogram™ multi ċikliku (n=92 minn COL40263) jew inkella l-assaġġ Monogram Biosciences PhenoSense™ b'ċiklu wiehed (n=138 minn ESS30009). Dawn wasslu għal valuri medjani ta' EC₅₀ ta' 0.912 μM (medda: 0.493 sa 5.017 μM) u 1.26 μM (medda 0.72 sa 1.91 μM) rispettivament għal abacavir, u valuri medjani ta' EC₅₀ ta' 0.429 μM (medda: 0.200 sa 2.007 μM) u 2.38 μM (1.37 sa 3.68 μM) rispettivament għal lamivudine.

Analizi ta' suxxettibilità fenotipika ta' iżolati klinici minn pazjenti li qatt ma ħadu kura antiretrovirali qabel b'sottotipi tal-Grupp M mhux B ta' HIV-1 f'kull wiehed minn tliet studji rrapportaw li l-virusis kollha kienu kompletament suxxettibbli kemm għal abacavir kif ukoll għal lamivudine; studju wiehed ta' 104 iżolati li inkluda sottotipi A u A1 (n=26), C (n=1), D (n=66), u l-forom rikombinanti li jiċċirkulaw (CRFs) AD (n=9), CD (n=1), u cpx rikombinanti kumpless ġo sottotip (n=1), it-tieni studju ta' 18-il iżolat li kien jinkludi s-sottoptip G (n=14) u CRF_AG (n=4) minn Niġerja, u t-tielet studju ta' sitt iżolati (n=4 CRF_AG, n=1 A u n=1 mhux determinat) minn Abidjan (Il-Kosta tal-Avorju).

Iżolati ta' HIV-1 (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12; u s-Sottotip C jew CRF_AC, n=13) minn 37 pazjent fl-Afrika u fl-Asja li ma kinux ikkurati kienu suxxettibbli għal abacavir (drabi ta' bidla fl-IC₅₀ <2.5), u lamivudine (drabi ta' bidla fl-IC₅₀ <3.0), minbarra żewġ iżolati CRF02_AG bi drabi ta' bidla ta' 2.9 u 3.4 għal abacavir. Iżolati tal-Grupp O minn pazjenti li qatt ma ħadu kura antiretrovirali qabel ittestjati għal attività b'lamivudine kienu sensitivi hafna.

It-tahlita ta' abacavir flimkien ma' lamivudine uriet attività antivirali f'kolturi ta' ċelluli kontra iżolati mhux tas-sottotip B u iżolati ta' HIV-2 b'attività antivirali bħal dik tal-iżolati tas-sottotip B.

Reżistenza

Reżistenza in vivo

Iżolati ta' HIV-1 reżistenti għal abacavir intgħażlu in vitro fir-razza ta' HIV-1 (HXB2) li tinstab fin-natura u huma assoċjati ma' tibdiliet ġenotipici speċifiċi fil-parti tal-kodon RT (kodons M184V, K65R, L74V u Y115). Selezzjoni għall-mutazzjoni M184V seħhet l-ewwel u wasslet għal zieda ta' darbtejn aktar fl-IC₅₀. Meta komplew jiġu mgħoddija minn koncentrazzjonijiet dejjem jiżdiedu ta' medicina dan wassal għal għażla favur mutanti RT doppji 65R/184V u 74V/184V jew mutanti RT tripli 74V/115Y/184V. Żewġ mutazzjonijiet taw bidla ta' 7 sa 8 darbiet fis-suxxettibilità ta' abacavir u tahlita ta' tliet mutazzjonijiet kienu jinhtieġu biex ikun hemm bidla ta' iktar minn 8 darbiet fis-suxxettibilità. Meta ġie mgħoddi iżolat kliniku RTMC reżistenti għal zidovudine dan ukoll iffavorixxa l-għażla tal-mutazzjoni 184V.

Reżistenza ta' HIV-1 għal lamivudine tinvolvi l-iżvilupp ta' M184I jew, aktar komuni, it-tibdil M184V tal-aċidu amminiku viċin tas-sit attiv ta' l-RT virali. Il-passaġġ ta' HIV-1 (HXB2) fil-preżenza ta' koncentrazzjonijiet dejjem jiżdiedu ta' 3TC wassal għal virusis b'livell għoli ta' reżistenza għal lamivudine (>100 sa >500 darba) u l-mutazzjoni RT M184I jew V tintgħażel malajr. L-IC₅₀ għat-tip HXB2 li jinstab fin-natura hija bejn 0.24 u 0.6 μM , filwaqt li l-IC₅₀ għal M184V li fiha HXB2 hija >100 sa 500 μM .

Terapija Antivirali Skont ir-Reżistenza Ġenotipka/Fenotipika

Resistenza in vivo (Pazjenti li qatt ma ngħatalhom kura)

Il-varjanti ta' M184V u M184I issibhom f'pazjenti nfettati bl-HIV-1 li jingħataw trattament antiretrovirali li fih lamivudine.

Izolati mill-biċċa l-kbira tal-pazjenti li jkunu għaddejin minn insuffiċjenza viroloġika b'sistema ta' kura b'abacavir, urew jew li ma kien hemm l-ebda bdil mill-livell bażiku(45%) relatat ma' NRTI jew M184V biss jew għażla ta' M184I (45%) fi studji kliniċi prinċipali. Il-frekwenza ta' selezzjoni totali għal M184V jew M184I kienet għolja (54%), u s-selezzjoni ta' L74V (5%), K65R (1%) u Y115F (1%) kienet anqas komuni (ara t-tabella hawn taħt). Sar magħruf li ż-żieda ta' zidovudine fis-sistema ta' kura tnaqqas il-frekwenza ta' selezzjoni ta' L74V u K65R fil-preżenza ta' abacavir (ma' zidovudine: 0/40, mingħajr zidovudine: 15/192, 8%).

Terapija	Abacavir + Combivir ¹	Abacavir + lamivudine + NNRTI	Abacavir + lamivudine + PI (jew PI/ritonavir)	Totali
Numru ta' Individwi	282	1094	909	2285
Numru ta' Fallimenti Viroloġiċi	43	90	158	306
Numru ta' Genotipi fuq Terapija	40 (100%)	51 (100%) ²	141 (100%)	232 (100%)
K65R	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
L74V	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
Y115F	0	2 (4%)	0	2 (1%)
M184V/I	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
TAMs ³	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir fih doża fissa ta' tahlita ta' lamivudine u zidovudine
2. Jinkludi tlett fallimenti mhux viroloġiċi u erba' fallimenti viroloġiċi mhux konfermati
3. Numru ta' individwi b'≥1 Mutazzjonijiet ta' l-Analogu ta' Thymidine (TAMs).

TAMs jistgħu ikunu magħżula meta analogi ta' thymidine ikunu assoċjati ma' abacavir. F'meta-analizi ta' sitt studji kliniċi, it-TAMs ma kinux magħżula minn sistemi ta' kura li fihom abacavir mingħajr zidovudine (0/127), imma kienu magħżula minn sistemi ta' kura li fihom abacavir u l-analogu ta' thymidine zidovudine (22/86, 26%).

Reżistenza in vivo (Pazjenti b'esperjenza ta' kura)

Il-varjanti ta' M184V jew M184I issibhom f'pazjenti nfettati bl-HIV-1 li jingħataw trattament antiretrovirali li fih lamivudine u jkollhom reżistenza ta' livell għoli għal lamivudine. Data *in vitro* għandha t-tendenza li turi li l-kontinwazzjoni ta' lamivudine f'sistema ta' kura antiretrovirali minkejja l-iżvilupp ta' M184V tista' tipprovi attivita' antiretrovirali residwa (li tista' tiġri minhabba li l-virus ma jibqax jiffunzjona sewwa). Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet m'hijiex stabbilita. Ċertament, id-data klinika disponibbli hija limitata ħafna u ma tippermettix li ssir konkluzzjoni ta' min joqgħod fuqha fil-qasam. F'kull ċirkostanza, huwa dejjem preferit li jinbdew NRTIs suxxettibli minflok terapija kontinwa b'lamivudine. Għalhekk, għandha tiġi kkunsidrata biss terapija regolari b'lamivudine, minkejja li tiffaċċa mutazzjoni ta' M184V fejn l-ebda NRTI attiv iehor ma' jkun disponibbli.

Tnaqqis klinikament sinifikanti fis-suxxettibilita' għal abacavir deher f'izolati kliniċi ta' pazjenti,

b'replikazzjoni minghajr kontroll tal-virus, li kienu ttrattati minn qabel b'inibituri tan-nukleosidi oħra u huma resistenti għalihom. F'meta-analizi ta' hames studji kliniċi fejn żdied ABC biex iqawwi t-terapija, ta' 166 individwu, 123 (74%) kellhom M184V/I, 50(30%) kellhom T215Y/F, 45 (27%) kellhom M41L, 30 (18%) kellhom K70R u 25 (15%) kellhom D67N. Ma kienx hemm K65R u L74V u Y115F ma kienux komuni ($\leq 3\%$). Rigressjoni fl-immudellar loġistiku tal-figuri predikattivi tal-ġenotip (aġġustat għall-livell bażiku fil-plazma ta' HIV-1 RNA [VRNA], l-għadd ta' ċelloli CD4+, in-numru u t-tul ta' terapiji antiretrovirali ta' qabel), wera li l-preżenza ta' 3 jew aktar mutazzjonijiet assoċjati ma' rezistenza b'NRTI, kellhom x'jaqsmu ma' respons mnaqqas fir-4 Ġimgha ($p=0.015$) jew 4 jew aktar mutazzjonijiet fil-medja ta' 24 Ġimgha ($p\leq 0.012$). Barra minn hekk, id-dhul ta' kumpless fil-pożizzjoni 69 jew il-mutazzjoni Q151M, li ssoġtu ssibhom ma' A62V, V751, F77L u F116Y, jikkawżaw rezistenza kbira għal abacavir.

Mutazzjoni tal-lina bażi ta' Reverse Transcriptase	4 Ġimgha (n = 166)		
	n	Bidla Medja vRNA (\log_{10} c/mL)	Persentaġġ b' <400 kopji/mL vRNA
Xejn	15	-0.96	40%
M184V wahdu	75	-0.74	64%
Kull mutazzjoni ta' NRTI wahda	82	-0.72	65%
Kull żewġ mutazzjonijiet assoċjati ma' NRTI	22	-0.82	32%
Kull tlett mutazzjonijiet assoċjati ma' NRTI	19	-0.30	5%
4 jew aktar mutazzjonijiet assoċjati ma' NRTI	28	-0.07	11%

Reżistenza Finotipika u cross resistance

Reżistenza finotipika għal abacavir għanda bżonn M184V b'almenu mutazzjoni wahda oħra magħzula għal abacavir, jew M184V b'hafna TAMs. *Cross-resistance* finotipika għal NRTI oħra bil-mutazzjoni M184V jew M184I wahidha hija limitata. Zidovudine, didanosine, stavudine u tenofovir iżommu l-attività antiretrovirali tagħhom kontra dawn it-tipi ta' varjanti ta' HIV-1. Il-preżenza ta' M184V ma' K65R tikkawża *cross-resistance* bejn abacavir, tenofovir, didanosine u lamivudine. Il-preżenza ta' M184V ma' Y115F tikkawża *cross-resistance* bejn abacavir u lamivudine. Algorizmi li jinstabu faċilment li jinterpretaw ir-reżistenza ġenotipika għall-mediċina u testijiet ta' suxxettibbiltà disponibbli b'mod kummerċjali affermaw valuri kliniċi tal-punt ta' attività mnaqqsa għal abacavir u lamivudine bħala żewġ entitajiet separati ta' mediċini li jpassru suxxettibbiltà, suxxettibbiltà mhux shiħa jew rezistenza fuq bażi ta' kejl dirett ta' suxxettibbiltà jew inkella permezz ta' kejl tal-fenotip ta' rezistenza ta' HIV-1 mill-ġenotip virali. L-użu xieraq ta' abacavir u lamivudine jista' jiġi mmexxi bl-użu ta' dawn l-algorizmi ta' rezistenza li huma rakkomandati bħal issa.

Cross-resistance bejn abacavir jew lamivudine u antiretrovirali ta' klassijiet oħra e.g. PIs jew NNRTIs mhix probabbli.

Esperjenza klinika

Esperjenza klinika bit-tahlita ta' abacavir u lamivudine bħala skeda ta' għoti ta' doża darba kuljum

hija l-bičča l-kbira bbażata fuq erba' studji f'individwi li qatt ma kienu hađu kura qabel, CNA30021, EPZ104057 (studju HEAT), ACTG5202, u CNA109586 (studju ASSERT) u żewġ studji f'individwi li kienu hađu kura qabel, CAL30001 u ESS30008.

Studji kliniċi f' pazjenti li qatt ma kienu fuq kura antiretrovirali

Il-kombinazzjoni ta' abacavir u lamivudine mgħotija b'doża ta' darba kuljum giet studjata f' istudju kontrollat (CNA30021), *double blind*, f'hafna ċentri, mifruż fuq 48 ġimgħa, ta' 770 adulti nfettati bl-HIV li qatt ma kienu fuq it-terapija qabel. Dawn kienu primarjament pazjenti nfettati bl-HIV asintomatika (CDC stadju A). Kienu magħżula bl-addoċ biex jingħataw jew 600 mg abacavir (ABC) darba kuljum jew 300 mg darbtejn kuljum, kombinati ma 300 mg lamivudine darba kuljum u 600 mg efavirenz darba kuljum. Ir-rizultati jidhru fil-qosor skont is-sottogrupp fit-tabella t'hawn taħt:

Rizultat tal-Effikaċja fil-Ġimgħa 48 f'CNA30021 skont il-Kategoriji ta' l-RNA ta' HIV-1 u CD4 fil-linja bażi (ITT e TLOVR individwi li qatt ma hađu ART).

	ABC QD +3TC+EFV (n=384)	ABC BID +3TC+EFV (n=386)
Popolazzjoni ITT-E Analizi TLOVR	Proporzjon b' <50 kopja/ml ta' RNA ta' HIV-1	
L-Individwi Kollha	253/384 (66%)	261/386 (68%)
Kategorija ta' RNA <100,000 kopja/mL fil-linja bażi	141/217 (65%)	145/217 (67%)
Kategorija ta' RNA ≥100,000 kopja/mL fil-linja bażi	112/167 (67%)	116/169 (69%)
Kategorija ta' CD4 <50 fil-linja bażi	3/ 6 (50%)	4/6 (67%)
Kategorija ta' CD4 50-100 fil- linja bażi	21/ 40 (53%)	23/37 (62%)
Kategorija ta' CD4 101-200 fil- linja bażi	57/ 85 (67%)	43/67 (64%)
Kategorija ta' CD4 201-350 fil- linja bażi	101/143 (71%)	114/170 (67%)
Kategorija ta' CD4 >350 fil-linja bażi	71/109 (65%)	76/105 (72%)
tnaqqis ta' >1 log fl-RNA tal- HIV jew <50 kopja/mL Il-Pazjenti Kollha	372/384 (97%)	373/386 (97%)

L-istess suċċess kliniku (*point estimate* għad-differenza fit-trattament: -1.7, 95% CI -8.4, 4.9) gie osservat fiż-żewġ sistemi. Minn dawn ir-rizultati, jista' jiġi konkluż b'ċertezza ta' 95% li d-differenza vera mhix aktar minn 8.4% favur is-sistema ta' darbtejn kuljum. Din id-differenza potenzjali hi żgħira biżżejjed biex twassal għall-konklużjoni li abacavir darba kuljum m'huwiex inqas effettiv minn abacavir darbtejn kuljum.

Kien hemm incidenza generali simili ta' indeboliment viroloġiku, li kienet baxxa, (viral load >50 kopji/ml) fiż-żewġ gruppi ta' trattament b' darba u darbtejn kuljum (10% u 8% rispettivament). Fil-kejl b'kampjun żgħir għal analiżi ġenotipika, kien hemm xejra lejn rata ogħla ta' mutazzjonijiet

assoċjati ma NRTI fis-sistemi ta' abacavir mgħoti darba kuljum meta mqabbel ma' abacavir mgħoti darbtejn kuljum . Ma tistax tingħbed konkluzjoni preċiża minhabba l-informazzjoni limitata li harġet minn dan l-istudju.

Hemm kunflitt fid-dejta f' xi studji kumparattivi b' Kivexa *i.e.* HEAT, ACTG5202 u ASSERT:

EPZ104057 (studju HEAT) kien studju multiċentriku ta' 96 ġimgha, randomised, double-blind, u imqabbel mal placebo bl-għan primarju li tiġi evalwata l-effikaċja relattiva ta' abacavir/lamivudine (ABC/3TC, 600mg/300mg) u tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC, 300mg/200mg), li kull wieħed ingħata darba kuljum flimkien ma' lopinavir/ritonavir (LPV/r, 800mg/200mg) f' pazjenti adulti infettati bl-HIV, li qatt ma kienu fuq kura qabel. L-analizi tal-effikaċja primarja saret fil-ġimgha 48 bi tkompliġa tal-istudju sas-96 ġimgha u wriet li ma kienitx inferjuri. Ir-riżultati huma mqassra hawn taht:

**Rispons Viroloġiku Bbażat fuq RNA ta' HIV-1 ta' < 50 kopja/ml fil-Plażma
Popolazzjoni Esposta għal ITT inkluż qalba minn M=F**

Rispons Viroloġiku	ABC/3TC +LPV/r (N = 343)		TDF/FTC + LPV/r (N = 345)	
	Ġimgha 48	Ġimgha 96	Ġimgha 48	Ġimgha 96
Rispons globali (stratifikat skont il-linja bażi tal-RNA ta' HIV-1)	231/343 (68%)	205/343 (60%)	232/345 (67%)	200/345 (58%)
Rispons skont Linja Bażi b'RNA ta' HIV-1 < 100,000 k/ml	134/188 (71%)	118/188 (63%)	141/205 (69%)	119/205 (58%)
Rispons skont Linja Bażi b'RNA ta' HIV-1 ≥ 100,000 k/ml	97/155 (63%)	87/155 (56%)	91/140 (65%)	81/140 (58%)

Rispons viroloġiku simili kien osservat għaż-żewġ skedi ta' għoti tad-dożi (stima f'punt għad-differenza fil-kura fil-ġimgha 48: 0.39%, 95% CI: -6.63, 7.40).

L-istudju ACTG 5202 kien studju multiċentriku, kunparattiv, randomised ta' abacavir/lamivudine jew emtricitabine/tenofovir li kienu double-blind flimkien ma' efavirenz jew atazanavir/ritonavir li kienu open-label f' pazjenti infettati bl-HIV 1 li qatt ma kienu fuq kura qabel. Il-pazjenti kienu magħzula b' eżami fejn ġew maqsuma fi klassijiet fuq bażi tal-livelli ta' RNA ta' HIV-1 < 100,000 u ≥ 100,000 kopja/mL fil-plażma.

Analiżi minn nofs l-istudju ACTG 5202 żvelat li abacavir/lamivudine kien assoċjat ma' riskju oghla b' mod statistikament sinifikanti ta' falliment viroloġiku meta mqabbel ma' emtricitabine/tenofovir (ddefinit bhala tagħbija virali >1000 kopja/mL fis-16-il ġimgha jew wara u qabel l-24 ġimgha jew livell ta' RNA tal-HIV-1 ta' >200 kopja/mL fl-24 ġimgha jew wara) f' individwi b' tagħbija virali ta' ≥100,000 kopja/mL meta kienu ġew eżaminati (stima ta' proporzjon ta' periklu: 2.33, 95% CI: 1.46, 3.72, p=0.0003). Il-Bord dwar Monitoraġġ Sikur tad-Dejta (DSMB) irrakkomanda li għandha tiġi kkunsidrata bidla fl-immaniġġar terapwtiku tal-individwi kollha fil-klassi ta' tagħbija virali għolja minhabba d-differenzi fl-effikaċja li kienu osservati. L-individwi fil-klassi ta' tagħbija virali baxxa thallew blinded u fl-istudju.

Analiżi tad-dejta minn individwi fil-klassi ta' tagħbija virali baxxa ma wrew l-ebda differenza dimonstrabbli bejn is-sinsliet ta' nukleosidi fil-proporzjon ta' pazjenti ħielsa minn falliment viroloġiku fil-ġimgha 96. Ir-riżultati huma pprezentati hawn taht:

- 88.3% b' ABC/3TC vs 90.3% b' TDF/FTC meta ttiehdu ma' atazanavir/ritonavir bhala t-tielet medicina, differenza fil-kura -2.0% (95% CI -7.5%, 3.4%),
- 87.4% b' ABC/3TC vs 89.2% b' TDF/FTC, meta tittiehdu ma' efavirenz bhala t-tielet medicina, differenza fil-kura -1.8% (95% CI -7.5%, 3.9%).

L-istudju CNA109586 (studju ASSERT), huwa studju multiċentriku, open-label u randomised ta'

abacavir/lamivudine (ABC/3TC, 600mg/300mg) u tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC, 300mg/200mg), li kull wiehed inghata darba kuljum ma' efavirenz (EFV, 600mg) f'pazjenti adulti infettati bl-HIV-1, li qatt ma kienu kkurati b'ART qabel u kienu negattivi ghal HLA-B*5701. Ir-rizultati virologici huma mqassra fit-tabella t'hawn taht:

Rispons Virologiku fil-Gimgha 48 TLOVR ta' Popolazzjoni Esposta ghal ITT < 50 kopja/ml

	ABC/3TC + EFV (N =192)	TDF/FTC + EFV (N =193)
Rispons globali	114/192 (59%)	137/193 (71%)
Rispons skont Linja Bazi b'RNA ta' HIV-1<100,000 k/ml	61/95 (64%)	62/83 (75%)
Rispons skont Linja Bazi b'RNA ta' HIV-1 ≥100,000 k/mL	53/97 (55%)	75/110 (68%)

Fil-gimgha 48, kienet ossevata rata ta' rispons virologiku aktar baxxa ghal ABC/3TC meta mqabbla ma' TDF/FTC (stima ta' punt ghad-differenza fil-kura: 11.6%, 95% CI: 2.2, 21.1).

Pazjenti b'esperjenza tat-terapija

Dejta minn zewg studji, CAL30001 u ESS30008 wriet li Kivexa moghti darba kuljum ghandu effikacija virologika tixbah lil dik bi 300 mg abacavir moghti darbtejn kuljum flimkien ma' 300 mg lamivudine moghti darba kuljum jew 150 mg moghti darbtejn kuljum f'individwi li kienu hadu kura qabel.

Fl-istudju CAL30001, 182 pazjent b'esperjenza tat-terapija u li kellhom indeboliment virologiku ntghazlu kif gie gie u bdew trattament b'Kivexa darba kuljum jew bi 300 mg abacavir darbtejn kuljum u 300 mg lamivudine darba kuljum, it-tnejn mghotija flimkien ma' tenovir u PI jew NNRTI ghal 48 gimgha. Kien osservat tnaqqis jixxiebah fl-HIV-1 RNA kif imkejjel b'zona medja taht il-kurva meta titnaqqas il-linja bazi, li jindika li l-grupp ta' Kivexa ma kienx inferjuri ghall-grupp ta' abacavir moghti flimkien ma' lamivudine darbtejn kuljum (AAUCMB, -1.65 log₁₀ kopji/ml kontra -1.83 log₁₀kopji/ml rispettivament, 95% CI -0.13, 0.38). Il-proporzjonijiet b' HIV-1 RNA < 50 kopja/ml (50% kontra 47%) u < 400 kopja/ml (54% kontra 57%) fil-gimgha 48 kienu simili wkoll f'kull grupp (popolazzjoni ITT). Madankollu, billi kien hemm biss pazjenti b'esperjenza moderata inkluzi f'dan l-istudju bi zbilanc fil-baseline viral load bejn id-dirghajn, dawn ir-rizultati ghandhom ikun interpretati b'certa kawtela.

Fl-istudju ESS30008, 260 pazjent b'soppressjoni virologika fuq sistema ta' terapija first line bi 300 mg abacavir u 150 mg lamivudine, it-tnejn mehudin darbtejn kuljum flimkien ma' PI jew NNRTI, intghazlu kif gie gie biex ikomplu b'din is-sistema jew jaqilbu ghal Kivexa flimkien ma' PI jew NNRTI ghal 48 gimgha. Ir-rizultati fit-48 gimgha indikaw li l-grupp ta' Kivexa kien assoċjat ma' rizultat virologiku simili mhux inferjuri, paragnat mall-grupp ta' abacavir u lamivudine, bazati fuq proporzjonijiet ta' individwi b' HIV-1 RNA < 50 kopji/ml (90% u 85% rispettivament, 95% CI -2.7, 13.5).

Ghadu ma giex stabbilit puntegg ta' sensittivita' genotipika (GSS) mill-MAH ghat-tahlita ta' abacavir/lamivudine. Il-proporzjon ta' pazjenti li hadu kura qabel u li hadu sehem fl-istudju CAL30001 b'<50 kopja/mL ta' RNA tal-HIV fil-Gimgha 48 skont il-puntegg ta' sensittivita' genotipika bl-ahjar terapija fl-isfond (OBT) huma miqburin f'tabella. L-impatt ta' mutazzjonijiet principali ddefiniti minn IAS-USA ghal abacavir jew lamivudine u mutazzjonijiet assoċjati ma' rezistenza ghal diversi NRTIs man-numru ta' mutazzjonijiet fil-linja bazi mar-rispons gew stmati wkoll. Il-GSS inkiseb minn rapporti ta' Monogrammi bil-virusis suxxettibbli attribwiti l-valuri '1-4' fuq bazi tan-numru ta' medicini fl-iskeda u bil-virus b'suxxettibilita' mnaqqsa attribwit il-valur '0'.

Punteġġi ta' sensitività ġenotipika ma nxisbux għal pazjenti kollha fil-linja bażi. Proporzjonijiet jixxiebhu ta' pazjenti fil-fergħat ta' abacavir mogħti darba u darbtejn kuljum tal-istudju CAL30001 kellhom punteġġi GSS ta' <2 jew ≥2 u soppressjoni b'suċċess għal <50 kopja/mL sal-Ġimgha 48.

Proporzjon ta' Pazjenti f'CAL30001 b'<50 kopja/mL fil-Ġimgha 48 skont il-Punteġġ ta' Sensitività Ġenotipika f'OBT u Numru ta' Mutazzjonijiet fil-Linja Bażi

	ABC/3TC FDC QD (n=94)				ABC BID +3TC QD (n=88)
	Numru ta' Mutazzjonijiet fil-Linja Bażi ¹				
SS ġenotipika f' OBT	Kollha	0-1	2-5	6+	Kollha
≤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%)
Mhux magħruf	8/14 (57%)	6/14 (43%)	2/14 (14%)	0	2/6 (33%)
Kollha	47/94 (50%)	30/94 (32%)	17/94 (18%)	0	41/88 (47%)

¹Mutazzjonijiet prinċipali ddefiniti minn IAS-USA għal Abacavir jew Lamivudine u mutazzjonijiet assoċjati ma' rezistenza għal diversi NRTIs

Għall-istudji CNA109586 (ASSERT) u CNA30021 f'pazjenti li qatt ma ħadu kura, dejta ġenotipika nxisbet biss f'sottosett ta' pazjenti waqt eżami jew fil-linja bażi, kif ukoll għal dawg il-pazjenti li ssodisfaw il-kriterji għal falliment viroloġiku. Is-sottosett parzjali ta' dejta ta' pazjenti disponibbli għal CNA30021 tinsab miġbura f'tabella hawn taħt, iżda għandha tiġi interpretata b'kawtela. Punteġġi ta' suxxettibilità għall-medicina kienu assenjati għal kull ġenotip virali tal-pazjent bl-użu tal-algorizmu ANRS 2009 ta' rezistenza ġenotipika ta' HIV-1 għall-medicina. Kull medicina suxxettibbli fl-iskeda irċeviet punteġġ ta' 1 u medicini li għalihom l-algorizmu bassar rezistenza ngħataw il-valur '0'.

Proporzjon ta' Pazjenti f'CNA30021b'<50 kopja/mL fil-Ġimgha 48 skont il-Punteġġ ta' Sensitività Ġenotipika f'OBT u numru ta' Mutazzjonijiet fil-Linja Bażi

	ABC QD + 3TC QD + EFV QD (N=384)				ABC BID+ 3TC QD + EFV QD (N=386)
	Numru ta' Mutazzjonijiet fil-Linja Bażi ¹				
SS ġenotipika f'OBT	Kollha	0-1	2-5	6+	Kollha
≤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%)
Kollha	60/125 (48%)	59/125 (47%)	1/125 (<1%)	0	60/120 (50%)

¹Mutazzjonijiet prinċipali ddefiniti minn IAS-USA (Diċ 2009) għal Abacavir jew Lamivudine

Popolazzjoni pedjatrika

Sar tqabbil tar-reġimen inkluz ta' dożaġġ darba kuljum meta mqabbel ma' dożaġġ ta' darbtejn kuljum ta' abacavir u lamivudine fi hdan studju randomizzat, b'aktar minn ċentru wiehed, ikkontrollat ta' pazjenti pedjatriċi infettati bl-HIV. 1206 pazjenti pedjatriċi li kellhom bejn 3 xhur u 17-il sena rreġistraw fil-Prova ARROW (COL105677) u ġew dożati skont ir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ piż – faxxa fil-linji gwida tal-kura tal-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa (Terapija antiretrovirali ta' infezzjoni bl-HIV fi trabi u tfal, 2006).

Wara 36 ġimgha fuq reġimen li jinkludi abacavir u lamivudine darbtejn kuljum, 669 individwu elegibbli ġew randomizzati sabiex jew ikompli dożaġġ ta' darbtejn kuljum jew jaqilbu għal abacavir u lamivudine darba kuljum għal mill-inqas 96 ġimgha addizzjonali. Fi hdan din il-popolazzjoni, 104 pazjenti, li jiżnu għallinqas 25 kg, irċewew 600 mg abacavir u 300 mg lamivudine bhala Kivexa darba kuljum, b'tul ta' espożizzjoni medjan ta' 596 jum.

Fost is-669 individwu randomizzati f'dan l-istudju (minn 12-il xahar sa ≤ 17 -il sena), il-grupp tad-dożaġġ ta' abacavir/lamivudine darba kuljum intwera li huwa mhux inferjuri għall-grupp ta' darbtejn kuljum skont il-margini ta' nuqqas ta' inferjorità prespeċifikat ta' -12%, għall-punt ta' tmiem primarju ta' < 80 c/mL f'Ġimgha 48 kif ukoll f'Ġimgha 96 (punt ta' tmiem sekondarju) u għall-punti tal-limitu l-oħrajn kollha ttestjati (< 200 c/mL, < 400 c/mL, < 1000 c/mL), li lkoll waqghu sew fi hdan dan il-margini ta' nuqqas ta' inferjorità. L-ittestjar tal-analizi tas-subgrupp għall-eterogeneità ta' darba kontra darbtejn kuljum ma wera ebda effett sinifikanti tas-sess, età jew tagħbija virali fir-randomizzazzjoni. Konkluzjonijiet appoġġaw nuqqas ta' inferjorità jkun xi jkun il-metodu ta' analizi.

Fost il-104 pazjenti li rċewew Kivexa, inkluz dawk li kienu bejn 40 kg u 25 kg, it-trażzin virali kien simili.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-pillola kombinata b'doża fissa ta' abacavir/lamivudine (FDC) ġiet ppruvat li hi bijoekwivalenti għal lamivudine u abacavir mehudin separatament. Dan hareġ minn studju b'doża wahda u bijoekwivalenza 3-way crossover ta' FDC(b'sawm) kontra żewġ pilloli ta' 300 mg abacavir flimkien ma' żewġ pilloli ta' 150 mg lamivudine (b'sawm) kontra FDC mehud ma' ikla b'hafna xaham f'voluntieri f'saħħithom (n-30). Fl-istat sajjem ma kienx hemm differenza sinifikanti fl-ammont ta' assorbiment, imkejjel biż-żona ta' taht l-*concentration-time curve* (AUC) tal-plażma u l-koncentrazzjoni massima (C_{max}), ta' kull komponent. Barra hekk ma ġie osservat ebda effett klinikament sinifikanti mill-ikel meta FDC ittiehed fi stat sajjem jew ma' l-ikel. Dawn ir-riżultati juru li FDC jista' jittiehed ma' l-ikel jew fuq stonku vojta. Il-kwalitajiet farmakokinetiċi ta' lamivudine u abacavir huma deskritti hawn taht.

Assorbiment

Abacavir u lamivudine jiġu assorbiti malajr u tajjeb mir-rota gastro-intestinali wara li jittiehdu mill-halq. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' abacavir u lamivudine orali fl-adulti hija ta' madwar 83% u 80-85% rispettivament. Il-hin medju biex jintlaħqu konċentrazzjonijiet massimi tas-serum (t_{max}) hu ta' madwar 1.5 sigħat u siegħa għal abacavir u lamivudine, rispettivament. Wara doża wahda ta' 600 mg abacavir il-medja (CV) (C_{max}) hi 4.26 μ g/ml (28%) u l-medja (CV) AUC $_{\infty}$ hi 11.95 μ g.h/ml (21%). Wara t-tehid mill-halq ta' doża multipla ta' 300 mg lamivudine darba kuljum għal sebat ijiem, il-medja (CV) fi stat stabbli ta' C_{max} hi 2.04 μ g/ml (26%) u l-medja (CV) ta' l-AUC $_{24}$ hi 8.87 μ g.h/ml (21%).

Distribuzzjoni

Studji dwar l-ġhoti fil-vina ta' abacavir u lamivudine juru li l-medja tal-volum ta' distribuzzjoni apparenti kien ta' madwar 0.8 u 1.3 l/kg rispettivament. Studji in vitro dwar kemm jehlu mal-proteini tal-plażma juru li abacavir jehel ftit jew moderatament (~49%) ma' proteini tal-plażma umani f'konċentrazzjonijiet terapewtiċi. Lamivudine juri farmakokinetiċi lineari fuq il-firxa ta' dozi terapewtiċi u juri li jehel b'mod limitat mal-proteini tal-plażma in vitro (<36%). Dan jindika possibiltà baxxa ta' interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra permezz ta' spostament tas-sustanza li tehel mal-proteini tal-plażma.

Informazzjoni disponibbli turi li abacavir u lamivudine jidhlu sew fis-sistema nervuża ċentrali (CNS) u jilhq u l-fluwidu ċerebro-spinali (CSF). Studji dwar abacavir juru l-proporzjon tas-CSF ma' l-AUC fil-plażma ta' bejn 30 sa 44%. L-ammonti osservati ta' l-oġhla konċentrazzjonijiet huma 9 darbiet akbar mill-IC $_{50}$ ta' abacavir ta' 0.08 μ g/ml jew 0.26 μ M meta tingħata doża ta' 600 mg abacavir darbtejn kuljum. Il-proporzjon medju ta' konċentrazzjonijiet ta' lamivudine fis-CSF/serum 2-4 sigħat

wara li jittiehed mill-halq hu bejn wiehed u iehor 12%. M'huwiex maghruf sa fejn tasal il-penetrazzjoni ta' lamivudine fis-CNS u r-relazzjoni taghha ma' xi effikaċja klinika.

Bijotrasformazzjoni

Abacavir huwa primarjament metabolizzat mill-fwied u bejn wiehed u iehor 2% tad-doża li tinghata titneħha mill-ġisem permezz tal-kliewi, bhala sustanza mhux mibdula. Ir-rotot ewlenin tal-metabolizmu fil-bniedem huma bl-alkohol dehydrogenase u bi glukoronidazzjoni sabiex jiproduċu 5'-carboxylic acid u 5'-glucuronide li jirrapprezentaw 66% tad-doża li tinghata. Dawn il-metaboliti johorġu ma' l-awrina.

Metabolizmu ta' lamivudine hu rotta minuri ta' eliminazzjoni. Lamivudine jitneħha prinċipalment bhala lamivudine mhux mibdul permezz tal-kliewi. Il-probabbilta' ta' interazzjonijiet metabolici ta' medicini ma' lamivudine hi baxxa minhabba l-metabolizmu limitat tal-fwied (5-10%)

Eliminazzjoni

Il-medja tal-*half-life* ta' abacavir hija madwar 1.5 sigħat. Wara diversi doži ta' 300 mg abacavir mill-halq mgħoti darbtejn kuljum ma' jkunx hemm akkumulazzjoni sinifikanti ta' abacavir. It-tneħhija ta' abacavir mill-ġisem issir permezz ta' metabolizmu fil-fwied u s-sustanzi li jiffurmaw jitneħhew primarjament fl-awrina. Is-sustanzi ffurmati mill-metabolizmu u l-abacavir mhux mibdul fl-awrina jilħqu it-83% tad-doża li tinghata. Il-bqija jitneħhew fl-ippurgar.

Il-half life ta' l-eliminazzjoni ta' lamivudine osservata hi minn 5 sa 7 sigħat. It-tneħhija sistemika medja ta' lamivudine hi bejn wiehed u iehor 0.32 l/h/kg, prinċipalment bi tneħhija mill-kliewi (>70%) permezz tas-sistema tat-trasport organika u katjonika. Studji fuq pazjenti b'indeboliment tal-kliewi juru li disfunzjoni tal-kliewi teffettwa t-tneħhija ta' lamivudine. Kivexa mhuwiex irrakkomandat għall-użu f'pazjenti bi tneħhija ta' kreatinina ta' < 50 ml/min peress li ma jistax isir l-aġġustament meħtieġ fid-doża (ara sezzjoni 4.2)

Farmakokinetika intraċellulari

Fi studju ta' 20 pazjent infettati bl-HIV li kienu qed jieħdu 300 mg abacavir darbtejn kuljum, b'doża wahda ta' 300 mg meħuda qabel il-perijodu ta' 24 siegħa li fihom ittieħdu il-kampjuni, il-half-life terminali, medja, geometrika ta' carbovir-TP intra-ċellulari fi stat stabbli kienet ta' 20.6 sigħat, meta mqabbla mal-half-life medja geometrika ta' abacavir fil-plażma f'dan l-istudju ta' 2.6 sigħat. Fi studju *crossover* f'27 pazjent infettat bl-HIV, l-espożizzjonijiet għal carbovir-TP ġewwa ċ-ċellola kienu aktar għoljin għas-sistema ta' kura b' abacavir 600mg darba kuljum ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max,24,ss} + 99\%$ u $C_{trough} + 18\%$) meta mqabbla mas-sistema ta' kura ta' 300mg darbtejn kuljum. F'pazjenti li jkunu qed jieħdu 300 mg lamivudine darba kuljum, il-half-life intraċellulari terminali ta' lamivudine-TP giet imtawla għal 16-19-il siegħa, meta mqabbla mal-half-life ta' lamivudine fil-plażma ta' 5-7 sigħat. Fi studju *crossover* f'60 voluntier b'saħħithom, il-parametri farmakokinetici ta' lamivudine-TP fiċ-ċelluli kienu simili ($AUC_{24,ss}$ u $C_{max,ss}$) jew aktar baxxi ($C_{trough} - 24\%$) għas-sistema ta' kura ta' lamivudine 300mg darba kuljum meta mqabbla mas-sistema ta' kura ta' lamivudine 150mg darbtejn kuljum. Kollox ma' kollox dan it-tagħrif jiffavorixxi l-użu ta' 300 mg lamivudine u 600 mg abacavir darba kuljum għall-kura ta' pazjenti nfettati bl-HIV. Barra dan, l-effikaċja u s-sigurtà ta' din il-kombinazzjoni ta' darba kuljum intweriet fi studju kliniku ta' importanza kbira (CNA30021 – Ara Esperjenza klinika).

Popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

Indeboliment tal-fwied

It-tagħrif farmakokinetiku nkiseb dwar abacavir u lamivudine b' mod separat.

Abacavir huwa primarjament metabolizzat mill-fwied. Il-farmakokinetika ta' abacavir giet studjata f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif (puntegġ *Child-Pugh* 5-6) li kienu qed jirċievu doża waħda ta' 600 mg; il-valur AUC medjan (firxa) kien ta' 24.1 (10.4 sa 54.8) ug.h/ml. Ir-riżultati wrew li kien hemm żieda medja (90%CI) ta' 1.89 drabi [1.32; 2.70] f'l-AUC ta' abacavir, u ta' 1.58 drabi [1.22; 2.04] fil-*half-life* ta' l-eliminazzjoni mill-ġisem. Ma tistax tingħata rakkomandazzjoni definittiva għal tnaqqis fid-doża f'pazjenti li jbatu minn indeboliment epatiku hafif minhabba l-varjazzjoni sostanzjali fl-esponiment għal abacavir.

Tagħrif li nkiseb minn pazjenti b'indeboliment epatiku sever juri li funzjoni epatika hażina m'għandhiex effett sinifikanti fuq farmakokinetiċi ta' lamivudine

Skont id-dejta miksuba għal abacavir, Kivexa mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever.

Indeboliment renali

Tagħrif farmakokinetiku inkiseb dwar lamivudine u abacavir wehidhom. Abacavir huwa primarjament metabolizzat mill-fwied u bejn wiehed u iehor 2% ta' abacavir jitneħħa mingħajr ma jinbidel fl-awrina. Il-farmakokinetika ta' abacavir f'pazjenti fl-aħħar stadju ta' mard renali hija simili għal dik ta' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi. Studji dwar lamivudine juru li koncentrazzjonijiet fil-plażma (AUC) jizdiedu f'pazjenti b'funzjoni hażina tal-kliwi minhabba tnaqqis ta' eliminazzjoni. Tnaqqis tad-doża hu meħtieġ għal pazjenti li għandhom eliminazzjoni ta' kreatinina ta' <50 ml/min. Kivexa mhuwiex irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'tneħħija ta' kreatinina ta' < 50 ml/min peress li ma jistax isir l-aġġustament meħtieġ fid-doża.

Anzjani

M'hemmx tagħrif farmakokinetiku dwar pazjenti li għandhom 'l fuq minn 65 sena.

Tfal

Abacavir jiġi assorbit malajr u tajjeb minn formolazzjonijiet orali meta mogħti lil tfal. Studji farmakokinetiċi pedjatriċi urew li dożaġġ darba kuljum jipprovdi AUC₂₄ ekwivalenti għal dożaġġ darbtejn kuljum tal-istess doża totali ta' kuljum kemm għall-formolazzjoni tas-soluzzjoni orali kif ukoll għal dik tal-pillola.

Il-bijodisponibilità assoluta ta' lamivudine (madwar 58 sa 66%) kienet iktar baxxa u aktar varjabbli fil-pazjenti pedjatriċi li għandhom inqas minn 12-il sena. Madankollu, l-istudji farmakokinetiċi pedjatriċi bil-formolazzjonijiet tal-pillola urew li d-dożaġġ ta' darba kuljum jipprovdi AUC₂₄ ekwivalenti għal dożaġġ darbtejn kuljum tal-istess doża totali ta' kuljum.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Bl-eċċezzjoni ta' test negattiv mikronukleu in vivo fuq grieden, ma hawnx tagħrif disponibbli dwar l-effetti tal-kombinazzjoni ta' abacavir u lamivudine fuq l-animali.

Mutaġeniċità u karċinoġeniċità

La abacavir u lanqas lamivudine ma kienu mutaġeniċi f'testijiet batteriċi, iżda bħal ma jiġri b'analogi tan-nukleosidi oħra, dawn jimpedixxu r-replikazzjoni tad-DNA taċ-ċelluli fit-testijiet in vitro fuq mammali bħall-analizi tal-limfoma fil-grieden. Ir-riżultati ta' test mikronukleu in vivo fuq grieden b'abacavir u lamivudine flimkien kienu negattivi.

Lamivudine ma were ebda attivita' ġenotossika fl-istudji in vivo fejn ingħataw doži li wasslu għal koncentrazzjonijiet fil-plażma sa 40-50 darba oġħla minn koncentrazzjonijiet fil-plażma kliniċi. Abacavir għandu potenzjal dgħajjef li jikkawża ħsara fil-kromożomi kemm *in vitro* kif ukoll *in vivo*

b'koncentrazzjonijiet gholja li ġew studjati.

Il-potenzjal karċinoġeniku ta' kombinazzjoni ta' abacavir u lamivudine ma ġiex ittestjat. Fi studji orali dwar karċinoġenita' li saru fit-tul fi ġrieden u firien, lamivudine ma wera ebda potenzjal karċinoġeniku. Studji dwar il-karċinoġenicità ta' abacavir mill-ħalq fi ġrieden u firien urew zieda ta' incidenza ta' tumuri malinni kif ukoll mhux malinni. Tumuri malinni ħarġu fil-glandola prepuzzjali fl-annimali tas-sess maskili u fil-glandola klitorali fl-annimali tas-sess femminili taż-żewġ speċi, u fil-firien maskili ħarġu fil-glandola tat-tirojde, u fil-fwied, fil-bużżieqa ta' l-awrina, fil-glandoli żgħar limfatiċi u fis-subkute tal-firien femminili.

Il-parti l-kbira ta' dawn it-tumuri ħarġu waqt li kienet qed tingħata l-aktar doża għolja ta' abacavir ta' 330 mg/kg kuljum fil-ġrieden u 600 mg/kg kuljum fil-firien. L-eċċezzjoni kienet fil-każ tat-tumur tal-glandola prepuzzjali li deher f'doża ta' 110 mg/kg fil-ġrieden. L-esponiment sistemiku għall-livell ta' bla effett fil-ġrieden u fil-firien kienet ekwivalenti għal minn 3 u 7 darbiet aktar mill-esponiment sistemiku uman li jkun hemm waqt it-terapija. Filwaqt li r-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhijiex magħrufa, dan it-tagħrif jindika li r-riskju ta' karċinoġenicità fil-bniedem huwa anqas mill-potenzjal tal-benefiċċju kliniku.

Tossicità minn doži ripetuti

Studji tossikoloġiċi wrew li abacavir zied il-piż tal-fwied fil-firien u x-xadini. Ir-relevanza klinika ta' dan mhix magħrufa. M'hemm l-ebda evidenza minn studji kliniċi li abacavir jagħmel ħsara fil-fwied. Minbarra hekk, awto-induzzjoni tal-metaboliżmu ta' abacavir jew l-induzzjoni tal-metaboliżmu ta' xi prodotti mediċinali oħra ma ġewx osservati fil-bniedem.

Degenerazzjoni mijokardjali ħafifa fil-qalb tal-ġrieden u l-firien dehret wara li abacavir ingħata għal sentejn. L-esponimenti sistemiċi kienu ekwivalenti għal minn 7 sa 24 darba aktar mill-esponiment sistemiku li jkun mistenni fil-bnedmin. Ir-relevanza klinika ta' dan l-istħarriġ ma ġietx determinata.

Tossicità fuq is-sistema riproduttiva

Fi studji dwar it-tossicità fis-sistema riproduttiva fl-annimali, lamivudine u abacavir jidher li qasmu l-plaċenta.

Lamivudine ma kienx teratoġeniku fi studji fuq annimali iżda kien hemm indikazzjonijiet ta' zjieda fi mwiet embrijoniċi tal-fniek f'esponimenti relattivament baxxi, komparabbli ma' dawk fil-bniedem. Effett simili ma deherx fil-każ tal-firien anke f'esponiment sistemiku għoli hafna.

Abacavir wera effett tossiku fuq l-embriju u l-fetu fl-istat ta' żvilupp fil-firien iżda mhux fil-fniek. Dawn is-sejbiet kienu jinkludu tnaqqis fil-piż tal-fetu, edima tal-fetu, u zieda f'varjazzjonijiet/malformazzjonijiet skeletriċi, imwiet prematuri fil-ġuf u trabi li jitwielldu mejta. Ma tista tittiehed l-ebda konklużjoni fuq il-potenzjal teratoġeniku ta' abacavir minħabba dawn l-effetti tossiċi fuq l-embriju u l-fetu.

Fi studju fuq il-fertilità tal-firien ntweraw li abacavir ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità ta' l-annimali maskili u femminili.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-Pillola:

Magnesium stearate
microcrystalline cellulose,
sodium starch glycollate.

Kisja tal-Pillola:

Opadry Orange YS-1-13065-A li fih:

hypromellose

titanium dioxide

macrogol 400, polysorbate 80

sunset yellow FCF (E110)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

30 pillola f' pakketti blister bojod opaki (PVC/PVDC-Aluminju/Karta) li diffiċli biex jinfethu mit-tfal. Pakketti multipli li fihom 90 (3 pakketti ta' 30) pillola f' pakketti blister bojod opaki (PVC/PVDC-Aluminium/Karta) li diffiċli biex jinfethu mit-tfal.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/04/298/002

EU/1/04/298/003

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Diċembru 2004

Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'ricetta ristretta tat-tabib (Ara Anness I : Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f' konformità mar-rekwiżiti mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta l-pjan tal-immaniġġar tar-riskju jiġi modifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju/riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk id-dati għall-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

L-RMP tal-UE ta' prodotti li fihom abacavir (ABC) (Ziagen, Kivexa u Trizivir) jinkludi dan li pjan għall-minimizzazzjoni tar-riskji rigward reazzjoni ta' sensitività eċċesiva (HSR - hypersensitivity reaction) għal abacavir, li huwa riskju identifikat importanti:

Thassib dwar is-Sigurtà	Sensittività eċċessiva għal ABC (inkluż riskju ta' viġilanza klinika mnaqqa għal ABC HSR wara ttestjar għal HLA-B*5701).
Attivitajiet ta' rutina għall-minimizzazzjoni tar-riskji	L-SPC tal-UE jipprovdi nformazzjoni dettaljata u pariri dwar ABC HSR
Attività addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji	Oġġettiv u bażi loġika: Żieda fil-fehma u fl-għarfien ta' ABC HSR.
	Azzjonijiet proposti: Għoti ta' materjal edukattiv aġġornat dwar ABC HSR għall-professjonisti fil-qasam mediku f' pajjiżi fejn l-MAH għandu l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għal ABC.
	Kriterji li għandhom jintużaw biex jiġi verifikat is-suċċess tal-attività għall-minimizzazzjoni tar-riskji: Implimentazzjoni tal-programm edukattiv se jiġi ssorveljat mill-MAH permezz ta' awditjar.
	Perjodu propost għall-valutazzjoni: Il-materjal se jiġi evalwat kull sena.

Il-Programm Edukattiv ta' ABC HSR ilu fis-sehh mill-ewwel approvazzjoni ta' ABC bħala preparazzjoni attiva waħdanija, ZIAGEN (l-Istati Uniti tal-Amerika Diċembru 1998, l-UE Lulju 1999).

Punti ewlenin inklużi fil-materjal edukattiv biex iżidu il-fehma u l-għarfien ta' ABC HSR u biex jespandu l-informazzjoni diġà inkluża fl-SPC tal-UE approvat bhalissa:

1. Dijanjożi ta' Reazzjoni ta' Sensittività Eċċessiva għal Abacavir

Sintomi ewlenin assoċjati ma' ABC HSR huma deni (~80%), raxx (~70%), sintomi gastrointestinali (>50%) bħal dardir, uġiġh addominali, rimettar, u dijarea, telqa ġeneralizzata, gheja, u uġiġh ta' ras (~50%) u sintomi ohra (~30%) bħal sintomi respiratorji, tal-mukuża, u muskolu-skeletal.

Ibbażat fuq il-punti msemmija fuq il-pazjenti huma avżati biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom minnufih biex jiġi stabbilit jekk għandhomx jiefqu jiehdu abacavir jekk ikollhom:

- preżenza ta' raxx tal-ġilda; JEW
- żvilupp ta' sintomu wiehed jew aktar minn tal-inqas tnejn mill-gruppi li ġejjin:
 - Deni
 - Qtuġh ta' nifs, uġiġh fil-grizmejn jew soghla
 - Dardir jew rimettar jew dijarea jew uġiġh addominali
 - Gheja estrema jew uġiġh jew thossok ġeneralment marid

2. Ittestjar Farmakoġenetiku

HLA-B*5701 huwa l-uniku indikatur farmakoġenetiku identifikat li huwa assoċjat b'mod konsistenti ma' dijanjożi klinika ta' reazzjoni ABC HSR. Madankollu, xi pazjenti b'suspett ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva għal ABC jista' ma jkollomx l-allele HLA-B*5701.

Qabel tinbeda t-terapija b' abacavir, it-tobba għandhom jikkunsidraw test għal HLA-B*5701. L-istatus ta' HLA-B*5701 għandu dejjem jiġi dokumentat u spjegat lill-pazjent qabel tinbeda t-terapija. Dijanjożi klinika ta' suspett ta' sensittività eċċessiva għal ABC tibqa' l-bażi għat-tehid ta' deċiżjonijiet kliniċi. Ittestjar għal HLA-B*5701 għal riskju ta' sensittività eċċessiva għal ABC qatt m'għandu jissostitwixxi viġilanza klinika xierqa u mmaniġġjar tal-pazjent f'individwi li jkunu qed jirċievu ABC. Jekk sensittività eċċessiva għal ABC ma tistax tiġi eskluża abbażi ta' raġunijiet kliniċi, ABC għandu jiġi mwaqqaf b'mod permanenti u ma jergax jinbeda, irrispettivament mir-riżultati tal-ittestjar għal HLA-B*5701. Huwa rakkomandat ukoll ittestjar qabel jerga' jinbeda abacavir f'pazjenti bi stat HLA-B*5701 mhux magħruf li qabel kienu jittolleraw abacavir.

3. Immaniġġjar ta' reazzjoni ABC HSR

Il-pazjenti li jiġu dijanjostikati b'reazzjoni ta' sensittività eċċessiva għandhom iwaqqfu abacavir immedjatement irrispettivament mill-istatus ta' HLA-B*5701. Is-sintomi jistgħu jseħhu fi kwalunkwe hin waqt il-kura b'ABC, iżda ġeneralment isehhu fl-ewwel 6 ġimgħat ta' terapija. Dewmien fit-twaqqif tal-kura b'abacavir wara l-bidu tas-sensittività eċċessiva jista' jirriżulta f'reazzjoni immedjata u ta' theddida għall-ħajja. Wara t-twaqqif ta' abacavir, is-sintomi ta' reazzjoni għandhom jiġu kkurati skont l-istandard ta' kura lokali. Għoti mill-ġdid jista' jirriżulta f'reazzjoni aktar rapida u severa, li tista' tkun fatali, għalhekk għoti mill-ġdid huwa kontra-indikat.

4. Każijiet studjati ta' sensittività eċċessiva

Il-materjal edukattiv jinkludi 3 mudelli ta' każijiet studjati biex juru xenarji kliniċi differenti u l-immaniġġjar tagħhom.

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHALL-PAKKETT BIL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kivexa 600 mg/300 mg pilloli miksija b'rita
abacavir/lamivudine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg abacavir (bhala sulfate) u 300 mg lamivudine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sunset yellow (E110), ara l-fuljett ta' taghrif ghal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Nehhi l-Kartuna ta' twissija li tinsab fuq ġewwa, fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurta' tal-mediċina

TWISSIJA! Fil-każ li jkollok xi sintomi ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, aghmel kuntatt mat-tabib IMMEDJATAMENT

“Iġbed hawn”

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/04/298/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

kivexa

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Tikketta ta' barra ta' 90 (3 pakketti ta' 30 pillola miksija b'rita) (b'Kaxxa Blu) issigillati f'plastik li jghaddi d-dawl minnu

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kivexa 600 mg/300 mg pilloli miksija b'rita
abacavir/lamivudine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg abacavir (b'hala sulfate) u 300 mg lamivudine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sunset yellow (E110), ara l-fuljett ta' taghrif ghal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Multipack li fih 90 (3 pakketti ta' 30) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

TWISSIJA! F'każ ta' xi sintomi li jissuġerixxu reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, ikkuntatja lit-tabib tiegħek IMMEDIJATAMENT

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTT MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTT MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/04/298/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**Pakketti multipli ta' 90 (3 pakketti ta' 30 pillola miksija b'rita) – minghajr kaxxa blu
KARTUNA TA' BARRA PAKKETT BIL-FOLJI
30 PILLOLA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kivexa 600 mg/300 mg pilloli miksija b'rita
abacavir/lamivudine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg abacavir (bhala sulfate) u 300 mg lamivudine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sunset yellow (E110), ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita
Il-kontenut ta' multipack, li m'għandhomx jinbiegħu separatament

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Aqla' l-Alert Card li jkun hemm ġewwa l-pakkett, fiha informazzjoni importanti fuq sigurtà

TWISSIJA! F'każ ta' xi sintomi li jissuġerixxu reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, ikkuntatja lit-tabib tiegħek IMMEDIJATAMENT

“Iġbed hawn”

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

kivexa

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kivexa pilloli ta' 600 mg/300 mg.
abacavir/lamivudine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

KARTUNA TA' TWISSIJA GHALL-PILLOLI KIVEXA

NAHA 1

<p style="text-align: center;">IMPORTANTI – KARTUNA TA' TWISSIJA Pilloli Kivexa (abacavir /lamivudine) Dejjem żomm din il-kartuna fuqek</p>
--

Billi Kivexa fiha abacavir xi pazjenti li jiehdu Kivexa jistgħu jiżviluppaw reazzjoni ta' sensitivita' eċċessiva (reazzjoni allergika serja) li tista' tipperikola l-hajja jekk Kivexa tibqa' tittiehed. **STAQSI LIT-TABIB TIEGHEK IMMEDJATAMENT għal parir biex tara jekk għandekx tieqaf tiehu Kivexa f'każ li:**

1) ikollok raxx fil-ġilda JEW

2) ikollok wiehed jew aktar sintomi ta' mill-anqas TNEJN minn dawn il-gruppi li ġejjin:

- deni
- qtugħ ta' nifs, uġigh fil-grizmejn jew sogħla
- nawżeja jew remettar jew dijarreja jew uġigh addominali
- għeja kbira jew jaqbdok wegħat jew ma thossokx tiflaħ

Jekk waqft tiehu Kivexa minhabba din ir-reazzjoni, **QATT M'GHANDEK TERĠA' TIEHU** Kivexa jew xi medicina li fiha abacavir (eż. Ziagen, Triumeq jew Trizivir) minhabba li **fi ffit sığhat** tista' titbaxxilek il-persjoni f'daqqa u tkun ta' periklu għall-ħajtek, jew tmut.

(ara fuq wara tal-kartuna)

NAHA 2

Għandek tgħid mill-ewwel lit-tabib tiegħek jekk taħseb li għandek xi reazzjoni ta' sensitivita' eċċessiva għal Kivexa. Ikteb id-dettalji tat-tabib tiegħek hawn taħt:

ISEM TAT-TABIB.....TEL.....

Jekk it-tabib tiegħek ma jkunx dispost, għandek tfittex għajjnuna medika ohra immedjatement (e.g. id-dipartiment ta' l-emergenza fl-eqreb sptar).

Għal informazzjoni ġenerali fuq Kivexa, kellem lil [isem il-kumpanija lokali u n-numru tat-telefown imdahhla hawnhekk]

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Kivexa 600 mg/300 mg pilloli miksija b'rita
abacavir/lamivudine

Aqra sew dan il-Fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
-

IMPORTANTI — Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Kivexa fih abacavir (li huwa wkoll sustanza attiva f'medicini bħal **Trizivir**, **Triumeq** u **Ziagen**). Xi persuni li jieħdu abacavir jistgħu jivvilluppaw **reazzjoni ta' sensitività eċċessiva** (reazzjoni allergika serja) li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja jekk ikomplu jieħdu prodotti li fihom abacavir

! Għandek taqra b'attenzjoni t-tagħrif kollu taħt 'Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva' fil-kaxxa f'Sezzjoni 4.

Il-pakket ta' Kivexa jinkludi **Alert Card**, biex ifakkar lilek u lill-istaff mediku dwar l-effett ta' sensitività eċċessiva ta' abacavir. **Aqla' din il-kartuna u żomma miegħek f'kull hin.**

F'dan il-fuljett:

1. **X'inhu Kivexa u għalxiex jintuża**
2. **X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Kivexa**
3. **Kif għandek tieħu Kivexa**
4. **Effetti sekondarji possibbli**
5. **Kif tahzen Kivexa**
6. **Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

1. X'inhu Kivexa u għalxiex jintuża

Kivexa jintuża għall-kura tal-infezzjoni tal-HIV (virus tal-immunodeficijenza umana) fl-adulti, adoloxxenti u fi tfal li jiznu għallinqas 25 kg.

Kivexa fih żewġ sustanzi attivi li jintużaw għall-kura tal-infezzjoni tal-HIV: abacavir u lamivudine. Dawn jagħmlu parti minn grupp ta' medicini antiretrovirali msejha *nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)*.

Kivexa ma jfejjaqx għal kollox l-infezzjoni tal-HIV; huwa jnaqqas l-ammont ta' virus fil-ġisem, u jżommu f'livell baxx. Barra dan iżid l-għadd ta' ċelluli CD4 fid-dem. Ċelluli CD4 huma tip ta' ċelluli bojod tad-dem li huma importanti biex jgħinu lill-ġisem tiegħek jiggieled l-infezzjonijiet.

Mhux kulhadd jirrispondi għall-kura b'Kivexa bl-istess mod. It-tabib tiegħek se jissorvelja l-effettività tal-kura.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Kivexa

Tieħux Kivexa:

- jekk inti **allergiku/a** (*tbatu minn sensitività eċċessiva*) għal abacavir (jew għal xi mediċina oħra li fiha abacavir — (eż. **Trizivir**, **Triumeq** jew **Ziagen**), għal lamivudine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-Sezzjoni 6)

Aqra b'attenzjoni t-tagħrif kollu dwar reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva f'Sezzjoni 4. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk taħseb li dan jgħodd għalik. Tieħux Kivexa.

Oqgħod attent hafna b'Kivexa

Xi persuni li qed jieħdu Kivexa jew kura kkombinata oħra għall-HIV huma f'riskju akbar ta' effetti sekondarji serji. Għandek tkun taf dwar riskji akbar:

- jekk għandek **mard moderat jew sever tal-fwied**
- jekk qatt kellek **mard tal-fwied**, inkluż epatite B jew Ċ (jekk għandek infezzjoni ta' epatite B, twaqqafx Kivexa mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek, għax l-epatite tiegħek tista' terġa' toħroġ)
- jekk għandek **piż żejjed** eċċessiv (speċjalment jekk inti mara)
- jekk għandek **problema bil-kliewi**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tuża Kivexa jekk xi waħda minn dawn tghodd għalik.

Jista' jkollok bżonn aktar viżiti, inkluż testijiet tad-demem, waqt li qed tiehu l-mediċina tiegħek.

Ara Sezzjoni 4 għal aktar tagħrif.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għal abacavir

Anke pazjenti li ma għandhomx il-gene HLA-B*5701, xorta jistgħu żviluppaw **reazzjoni ta' sensitività eċċessiva** (reazzjoni allergika serja).

Aqra b'attenzjoni t-tagħrif kollu dwar reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva f'Sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.

Riskju ta' attakk tal-qalb

Ma jistax jiġi eskluż li abacavir jista' jżid ir-riskju li jkollok attakk tal-qalb.

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi fil-qalb, jekk tpejjep, jew jekk għandek mard iehor li jista' jżid ir-riskju ta' xi mard tal-qalb bħal pressjoni tad-demem għolja, jew dijabete. Tieqafx tiehu Kivexa sakemm ma jgħidlekx hekk it-tabib tiegħek.

Oqgħod attent għal sintomi importanti

Xi persuni li jieħdu mediċini għall-infezzjoni tal-HIV jżviluppaw kundizzjonijiet oħra, li jistgħu jkunu serji. Għandek bżonn tkun taf liema huma s-sinjali u sintomi importanti li għandek toqgħod attent għalihom waqt li qed tiehu Kivexa.

Aqra t-tagħrif 'Effetti sekondarji possibbli oħra ta' terapija kkombinata għall-HIV' f'Sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.

Ipproteġi persuni oħra

Infezzjoni tal-HIV tinxtered permezz ta' kuntatt sesswali ma' xi hadd li għandu l-infezzjoni, jew permezz ta' trasferiment ta' demem infettat (per eżempju, billi l-istess labar għall-injezzjoni jintużaw minn persuni differenti). Xorta tista' tgħaddi l-HIV meta tiehu din il-mediċina, għalkemm ir-riskju jitnaqqas b'terapija antiretrovirali effikaċi. Kellem lit-tabib tiegħek dwar il-prekawzjonijiet meħtieġa biex tevita li tinfetta persuni oħra.

Mediċini oħra u Kivexa

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew hadt dan l-aħħar xi mediċina oħra, inklużi mediċini mill-hxejjex jew mediċini oħra li xtrajt mingħajr riċetta.

Ftakar biex tgħid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk tibda tiehu mediċina ġdida waqt li qed tiehu Kivexa.

Dawn il-mediċini m'għandhomx jintużaw ma' Kivexa:

- Emtricitabine, biex tikkura **infezzjoni bl-HIV**
- prodotti mediċinali oħra li fihom lamivudine, li jintużaw biex tikkura **infezzjoni bl-HIV** jew **infezzjoni tal-epatite B**
- dozi għolja ta' **trimethoprim/sulfamethoxazole**, anti-bijotiku
- cladribine, użata biex tikkura **l-lewkimja taċ-ċelluli ċiljati**
Ghid lit-tabib tiegħek jekk qed tiġi kkurat b'xi wiehed minn dawn.

Xi mediċini jinteraġixxu ma' Kivexa

Dawn jinkludu:

- **phenytoin**, għall-kura tal-epilessija.
Ghid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu phenytoin. It-tabib tiegħek għandu mnejn ikollu bżonn jissorveljak waqt li tkun qed tiehu Kivexa.
- **methadone** użat bhala **sostitut tal-eroina**. Abacavir iżid ir-rata li biha methadone jitneħħa mill-gisem. Jekk qed tiehu methadone, se tiġi ċcekkjat għal xi sintomi ta' meta twaqqaf xi mediċina. Id-doża tiegħek ta' methadone għandu mnejn ikollha bżonn tinbidel.
Ghid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu methadone.
- **mediċini** (normalment likwidi) li fihom **sorbitol u alkoħol iehor taz-zokkor** (bħal xylitol, mannitol, lactitol jew maltitol), jekk jittiehdu regolament.
Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu xi waħda minn dawn.

Tqala

Kivexa mhux irrakkomandat għall-użu waqt it-tqala. Kivexa u mediċini simili jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji fi trabi fil-ġuf. Jekk tkun hadt Kivexa waqt it-tqala tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jitolbok tagħmel testijiet regolari tad-demem u testijiet dijanjostiċi oħra biex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek. Fi tfal li ommhom tkun hadet NRTIs waqt it-tqala, il-benefiċċju mill-harsien kontra l-HIV kien akbar mir-riskju tal-effetti sekondarji.

Treddigh

Nisa li huma pożittivi għall-HIV m'għandhomx iredgħu, għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-halib tas-sider. Ammont żgħir tal-ingredjenti f'Kivexa jista' jgħaddi wkoll fil-halib tas-sider tiegħek.

Jekk qed tredda', jew qed tahseb biex tredda':

Kellem lit-tabib tiegħek minnufih.

Sewqan u thaddim ta' magni

Kivexa jista' jikkawża effetti sekondarji li jistgħu jaffettwaw il-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni.

Kellem lit-tabib tiegħek dwar il-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni waqt li tkun qiegħed tiehu Kivexa.

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi l-oħra tal-pilloli Kivexa

Kivexa fih sustanza li tagħti kulur imsejha *sunset yellow* (E110), din tista' tikkawża reazzjonijiet allergiċi f'xi persuni.

3. Kif għandek tiehu Kivexa

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir ezatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata ta' Kivexa għall-adulti, adoloxxenti u għal tfal li jiżnu 25 kg jew aktar hija pillola waħda kuljum.

Ibla' l-pilloli shah ma' ffit ilma. Kivexa jista' jittiehed ma' l-ikel jew minghajr ikel.

Ibqa' f'kuntatt regolari mat-tabib tieghek

Kivexa jgħin biex jikkontrolla l-kundizzjoni tieghek. Għandek bżonn tibqa' tiehdu kuljum biex ma thallix il-marda tieghek tmur għall-aġħar. Inti xorta tista' tizviluppa infezzjonijiet u mard ieħor marbuta ma' infezzjoni tal-HIV.

Żomm kuntatt mat-tabib tieghek, u twaqqafx it-tehid ta' Kivexa minghajr il-parir tat-tabib tieghek.

Jekk tiehu Kivexa aktar milli suppost

Jekk bi żball tiehu aktar Kivexa milli suppost, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek, jew ikkuntattja l-eqreb dipartiment tal-emergenza ta' sptar għal aktar parir.

Jekk tinsa tiehu Kivexa

Jekk tinsa tiehu doża, hudha hekk kif tiftakar. Wara kompli l-kura tieghek bħal qabel.

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Huwa importanti li tiehu Kivexa b'mod regolari, għaliex jekk tiehdu f'intervalli irregolari, tista' tkun aktar probabbli li jkollok reazzjoni ta' sensittività eċċessiva.

Jekk tiegaf tiehu Kivexa

Jekk waqft tiehu Kivexa għal xi raġuni – speċjalment jekk għax tahseb li qed ikollok effetti sekondarji, jew għax għandek mard ieħor:

Kellem lit-tabib tieghek qabel terġa' tibda tiehdu. It-tabib tieghek se jiċċekkja jekk is-sintomi tieghek kienux relatati ma' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva. Jekk it-tabib jahseb li setgħu kienu relatati, **se jgħidulek biex qatt ma terġa' tiehu Kivexa, jew xi mediċina oħra li fiha abacavir (eż. Trizivir, Triumeq jew Ziagen).** Huwa importanti li ssegwi dan il-parir.

Jekk it-tabib tieghek jagħtik parir li tista' terġa' tibda tiehu Kivexa, tista' tintalab biex tiehu l-ewwel dozi tieghek f'post fejn ikollok aċċess faċli għall-kura medika jekk ikollok bżonn.

4. Effetti sekondarji possibbli

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli tal-lipidi u tal-glukożju fid-demm. Dan huwa parzjalment relatat mas-saħħa u mal-istil ta' ħajja mregġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demm xi kultant minhabba l-mediċini kontra l-HIV infushom. It-tabib tieghek ser jagħmillek testijiet għal dawn il-bidliet.

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Meta tkun qed tiġi kkurat għall-HIV, jista' jkun diffiċli tiddeċiedi jekk sintomu hux effett sekondarju ta' Kivexa jew ta' mediċini oħra li qed tiehu, jew effett tal-marda tal-HIV infisha. **Għalhekk huwa importanti ħafna li tkellem lit-tabib tieghek dwar kull bidla fis-saħħa tieghek.**

Anke pazjenti li ma għandhomx il-gene HLA-B*5701, xorta jistgħu żviluppaw **reazzjoni ta' sensittività eċċessiva** (reazzjoni allergika serja), deskritta f'dan il-fuljett fil-panel intestat 'Reazzjonijiet ta' Sensittività eċċessiva'.

Huwa importanti ħafna li taqra u tifhem l-informazzjoni dwar din ir-reazzjoni serja.

Minbarra l-effetti sekondarji mnizzla hawn taħt għal Kivexa, waqt terapija kkombinata għall-HIV jistgħu jiżviluppaw kundizzjonijiet oħra.

Huwa importanti li taqra l-informazzjoni aktar l-isfel f' din is-sezzjoni taht 'Effetti sekondarji possibbli ohra ta' terapija kkombinata għall-HIV'.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Kivexa fih **abacavir** (li huwa wkoll is-sustanza attiva f' medicini bħal **Trizivir, Triumeq** u **Ziagen**). Abacavir jista' jikkawża reazzjoni allergika serja magħrufa bħala sensittività eċċessiva. Dawn ir-reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva dehru aktar ta' spiss f' persuni li jkunu qed jieħdu medicini li fihom abacavir.

Min ikollu dawn ir-reazzjonijiet?

Kull persuna li qed tiehu Kivexa tista' tiżviluppa reazzjoni ta' sensittività eċċessiva għal abacavir, li tista' tkun ta' periklu għall-hajja jekk ikompli jieħdu Kivexa.

Ikun aktar probabbli li tiżviluppa din ir-reazzjoni jekk għandek il-gene li tissejjaħ **HLA-B*5701** (madankollu jista' jkollok reazzjoni anki jekk m'għandekx din il-gene). Qabel ġejt preskritt Kivexa suppost kellek tiġi ttestjat għal din il-gene. **Jekk taf li għandek din il-gene, għid lit-tabib tiegħek qabel tiehu Kivexa.**

Madwar 3 sa 4 pazjenti minn kull 100 pazjent ikkurati b' abacavir fi prova klinika li ma kellhomx gene msejha HLA-B*5701 żviluppaw reazzjoni ta' sensittività eċċessiva (reazzjoni allergika serja).

X'inhuma s-sintomi?

L-aktar sintomi komuni huma:

- **deni** (temperatura għolja) u **raxx fil-ġilda**.

Sintomi komuni oħra huma:

- tqalligh (thossok se tirremetti), rimettar, dijarea, uġigh ta' zaqq (fl-istonku), gheja qawwija.

Sintomi oħra jinkludu:

Uġigh fil-ġogi jew fil-muskoli, nefha fl-ghonq, qtugh ta' nifs, uġigh fil-grizmejn, soghla, uġigh ta' ras ta' kultant, infjammazzjoni fl-għajnejn (*konguntivite*), ulċeri fil-halq, pressjoni baxxa tad-dem, tnefnim jew tmewwit tal-idejn jew tas-saqajn.

Meta jsehhu dawn ir-reazzjonijiet?

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva jistgħu jibdedu f' kull żmien matul il-kura b' Kivexa, iżda huma aktar probabbli matul l-ewwel 6 ġimgħat ta' kura.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih:

- 1 **jekk ikollok raxx fil-ġilda, JEW**
- 2 **jekk ikollok sintomi minn tal-inqas 2 mill-gruppi li ġejjin:**
 - deni
 - qtugh ta' nifs, uġigh fil-grizmejn jew soghla
 - tqalligh jew rimettar, dijarea jew uġigh ta' zaqq
 - gheja qawwija jew uġigh, jew thossok ma tiflahx b' mod generali.

It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tiehu Kivexa.

Jekk waqaft tiehu Kivexa

Jekk waqaft tiehu Kivexa minhabba reazzjoni ta' sensittività eċċessiva, **QATT m'għandek terġa tiehu Kivexa, jew xi medicina oħra li fiha abacavir (eż. Trizivir, Triumeq jew Ziagen)**. Jekk tagħmel dan, fi ftit sigħat, il-pressjoni tad-dem tista' titbaxxa għal-livell perikoluż, u dan jista' jwassal għall-mewt.

Jekk waqft tiehu Kivexa għal xi raġuni — speċjalment jekk għax taħseb li qed ikollok effetti sekondarji, jew għax għandek mard iehor:

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma terġa' tibda mill-ġdid. It-tabib tiegħek se jiċċekkja jekk is-sintomi tiegħek kienux relatati ma' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva. Jekk it-tabib jaħseb li setgħu kienu relatati, **se tiġi avżat biex qatt ma terġa' tiehu Kivexa, jew xi mediċina ohra li fiha abacavir (eż. Trizivir, Triumeq jew Ziagen).** Huwa importanti li ssegwi dan il-parir.

Kultant, reazzjonijiet żviluppaw f'persuni li bdew jiehdu abacavir mill-ġdid, u kellhom biss sintomu wiehed fuq l-*Alert Card* qabel ma waqfu jiehduh.

Rari hafna, reazzjonijiet żviluppaw f'persuni li bdew jiehdu abacavir mill-ġdid, iżda li ma kellhom l-ebda sintomi qabel ma waqfu jiehduh.

Jekk it-tabib tiegħek jagħtik parir li tista' terġa' tibda tiehu Kivexa, tista' tintalab biex tiehu l-ewwel dozi f'post fejn ikollok aċċess faċli għall-kura medika jekk ikollok bżonnha.

Jekk għandek sensittività eċċessiva għal Kivexa, irritorna l-pilloli kollha mhux użati ta' Kivexa għal rimi sikur. Staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir.

Il-pakkett ta' Kivexa jinkludi **Alert Card**, biex tfakkar lilek u lill-istaff mediku dwar reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva. **Aqla din il-kard u żommha dejjem miegħek.**

Effetti sekondarji komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna waħda minn kull 10** persuni:

- reazzjoni ta' sensittività eċċessiva
- uġiġh ta' ras
- tirremetti (*rimettar*)
- tħossok se tirremetti (*tqalligh*)
- dijarea
- uġiġh fl-istonku
- telf ta' aptit
- għeja, nuqqas ta' enerġija
- deni (temperatura għolja)
- tħossok mhux f'sikte b'mod ġenerali
- diffikultà biex torqod (insonnja)
- uġiġh u skomdu fil-muskoli
- uġiġh fil-ġogi
- sogħla
- imnieher irritat jew inixxi
- raxx fil-ġilda
- telf ta' xagħar.

Effetti sekondarji mhux komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna waħda minn kull 100** persuna u jistgħu jiġu osservati fit-testijiet tad-demem:

- għadd baxx ta' ċelluli homor tad-demem (*anemija*) jew għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demem (*newtrogenija*)
- żjieda fil-livell ta' enzimi tal-fwied
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli li jgħinu fit-tagħqid tad-demem (*trombocitopenija*).

Effetti sekondarji rari

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna waħda minn kull 1000** persuna:

- disturbi fil-fwied, bhal suffejra, fwied kbir jew fwied xaħmi, infjammazzjoni tal-fwied (*epatite*)
- infjammazzjoni tal-frixa (*pankreatite*)
- ħsara fit-tessut tal-muskoli.

Effetti sekondarji rari li jistgħu jiġu osservati fit-testijiet tad-demmm huma:

- zjieda ta' enzima li tissejjaħ *amylase*

Effetti sekondarji rari ħafna

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna waħda minn kull 10,000** persuna:

- tneħħim, sensazzjoni ta' tniġġiż fil-ġilda (tniġġiż)
- sensazzjoni ta' debbulizza fir-riglejn u fid-dirġħajn
- raxx fil-ġilda, li tista' tiffirma b'zieqa u jidhru qishom miri żgħar (tikek skuri fin-nofs imdawwra b'żona aktar pallida, b'ċirku skur madwar it-tarf) (*eritema multiforme*)
- raxx mifruż bi b'zieqa u tqaxxir tal-ġilda, speċjalment madwar il-ħalq, imnieher, għajnejn u ġenitali (*sindrome Stevens-Johnson*), u forma aktar severa li tikkawża tqaxxir tal-ġilda f'aktar minn 30% tas-superfiċje tal-ġisem (*nekrolisi epidermali tossika*)
- acidozi lattika (acidu lattika żejjed fid-demmm).

Jekk tinnota xi sintomi minn dawn ta' fuq ikkuntattja lit-tabib b'urġenza.

Effetti sekondarji rari ħafna li jistgħu jiġu osservati fit-testijiet tad-demmm huma:

- Il-mudullun tal-ghadam ma jipproduċiex ċelluli ħomor tad-demmm ġodda (*aplasija pura taċ-ċelluli ħomor*).

Jekk ikollok effetti sekondarji

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemminjan f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, **għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.**

Effetti sekondarji possibbli oħra ta' terapija kkombinata għall-HIV

Terapija kkombinata bhal Kivexa tista' tikkawża l-iżvilupp ta' kundizzjonijiet oħra waqt kura għall-HIV.

Sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni

Infezzjonijiet tal-passat jistgħu jergħu jorġu

Persuni b'infezzjoni avanzata tal-HIV (AIDS) għandhom sistema immuni dgħajfa, u huma aktar probabbli li jiżviluppaw infezzjonijiet serji (*infezzjonijiet opportunistiċi*). Infezzjonijiet bhal dawn jistgħu jkunu "mingħajr sintomi" u mhux skoperti mis-sistema immuni dgħajfa qabel ma tinbeda l-kura. Wara li tinbeda l-kura, is-sistema immuni ssir aktar b'saħħitha, u tista' tattakka l-infezzjonijiet, li jistgħu jikkawżaw sintomi ta' infezzjoni jew infjammazzjoni. Is-sintomi normalment jinkludu **deni**, flimkien ma' xi whud dawn li ġejjin:

- uġiġħ ta' ras
- uġiġħ fl-istonku
- diffikultà biex tieħu nifs

F'każijiet rari, hekk kif is-sistema immuni ssir aktar b'saħħitha, tista' wkoll tattakka tessuti tal-ġisem b'saħħithom (*disturbi awtoimmuni*). Is-sintomi ta' disturbi awtoimmuni jistgħu jiżviluppaw ħafna xhur wara li tibda tieħu medicina biex tikkura l-infezzjoni HIV tiegħek. Sintomi jistgħu jinkludu:

- palpitazzjonijiet (taħbit tal-qalb mgħaġġel jew irregolari) jew roġħda
- iperattività (irrekwitezza u moviment eċċessiv)
- dgħjufija li tibda fl-idejn u s-saqajn u li tibqa' sejra sat-tronk tal-ġisem.

Jekk ikollok xi sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni jew tinnota xi wiehed mis-sintomi ta' hawn fuq:

Għid lit-tabib tiegħek minnufih. Tieħux medicini oħra għall-infezzjoni mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek.

Jista' jkollok problemi fl-ghadam tieghek

Xi nies li qed jieħdu terapija kkombinata għall-HIV jizviluppaw kundizzjoni li tissejjaħ *osteonekrosi*. B'din il-kundizzjoni, partijiet tat-tessut tal-ghadam imutu minhabba nuqqas ta' demm għall-ghadam. Xi persuni jistgħu jkunu aktar probabbli li jizviluppaw din il-kundizzjoni:

- jekk ikun ilhom jieħdu terapija kkombinata għal żmien twil
- jekk qed jieħdu wkoll mediċini kontra l-infjammazzjoni msejha kortikosteroidi
- jekk jixorbu l-alkohol
- jekk is-sistema immuni tagħhom hija dgħajfa hafna
- jekk għandhom piż żejjed.

Sinjali ta' osteonekrosi jinkludu:

- **ebusija fil-ġogi**
- **wegħhat u uġiġh** (speċjalment fil-ġenbejn, fl-irkoppa jew fl-ispalla)
- **diffikultà biex tiċċaqlaq.**

Jekk tinnota xi sintomi minn dawn:

Għid lit-tabib tieghek.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Kivexa

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx mit-tfal.

Tihux din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadex tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Kivexa

Is-sustanzi attivi f'kull pillola miksija b'rita Kivexa huma 600 mg ta' abacavir (bħala sulfate) u 300 mg ta' lamivudine.

Is-sustanzi l-oħra huma microcrystalline cellulose, sodium starch glycollate u magnesium stearate fil-qalba tal-pillola. Il-kisja tal-pillola fiha Opadry Orange YS-1-13065-A li fih hypromellose, titanium dioxide, macrogol 400, polysorbate 80 u sunset yellow FCF (E110).

Kif jidher Kivexa u l-kontenut tal-pakkett:

Kivexa pilloli miksija b'rita huma mmarkati b' 'GS FC2' fuq naha waħda. Għandhom kulur orangjo u forma ta' kapsula u huma disponibbli f'pakketti tal-fojl li fihom 30 pillola u f'pakkett multiplu b'pakketti tal-fojl li fihom 90(3 x 30) pillola.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

ViiV Healthcare BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist In-Netherlands

П-Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>