

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Kivexa 600 mg/300 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg abakaviru (vo forme sulfátu) a 300 mg lamivudínu.

Pomocná látka so známym účinkom: oranžová žltá FCF (E110) 1,7 mg v jednej tablete

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Oranžové, filmom obalené, modifikované podlhovasté tablety s označením GS FC2 na jednej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Kivexa je indikovaná v kombinovanej antiretrovírusovej terapii na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí vážiacich aspoň 25 kg, ktorí sú infikovaní vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pred začiatkom liečby abakavirom sa má vykonať vyšetrenie na nosičstvo alely HLA-B\*5701 u všetkých HIV-infikovaných pacientov, a to bez ohľadu na rasový pôvod (pozri časť 4.4). Abakavir sa nemá používať u pacientov, u ktorých je potvrdené nosičstvo alely HLA-B\*5701.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Terapiu má predpísať lekár, ktorý má skúsenosti v liečení HIV infekcie.

#### Dávkovanie

*Dospelí, dospievajúci a deti vážiaci aspoň 25 kg:*

Odporúčaná dávka Kivexy je jedna tableta jedenkrát denne.

*Deti vážiaci menej ako 25 kg:*

Kivexa sa nemá podávať deťom, ktoré vážia menej ako 25 kg, pretože je to tableta s fixnou dávkou, ktorej dávku nie je možné znížiť.

Kivexa je tableta s fixnou dávkou a nemá sa predpisovať pacientom, ktorí si vyžadujú úpravy dávky. Pre prípady, v ktorých je indikované prerušenie podávania alebo úprava dávky jedného z liečiv, sú k dispozícii prípravky obsahujúce samostatné liečivá abakavir alebo lamivudín. V týchto prípadoch sa má lekár riadiť jednotlivými informáciami pre tieto lieky.

## *Osobitné skupiny pacientov*

### *Staršie osoby:*

V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje u pacientov starších ako 65 rokov. V tejto vekovej skupine sa odporúča osobitná obozretnosť z dôvodu vekom podmienených zmien, akými sú zníženie funkcie obličiek a zmena hematologických parametrov.

### *Porucha funkcie obličiek:*

Použitie Kivexy sa neodporúča u pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min, nakoľko nie je možné vykonať potrebnú úpravu dávky (pozri časť 5.2).

### *Porucha funkcie pečene:*

Abakavir sa metabolizuje predovšetkým v pečeni. O pacientoch so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje, a preto sa používanie Kivexy neodporúča, pokiaľ to nie je považované za nevyhnutné. U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (skóre 5 - 6 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) je potrebné pozorné sledovanie zahŕňajúce sledovanie plazmatických hladín abakaviru, ak je to možné (pozri časti 4.4 a 5.2).

### *Pediatrická populácia:*

Bezpečnosť a účinnosť Kivexy u detí vážiacich menej ako 25 kg neboli stanovené.

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

## Spôsob podávania

### Perorálne použitie

Kivexa sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Pozri časti 4.4 a 4.8.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

V tejto časti sú uvedené osobitné upozornenia a opatrenia týkajúce sa abakaviru a lamivudínu. Neexistujú žiadne ďalšie opatrenia a upozornenie týkajúce sa Kivexy.

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej terapii značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

### **Reakcie z precitlivenosti** (pozri tiež časť 4.8)

Abakavir je spájaný s rizikom reakcií z precitlivenosti (hypersensitivity reactions, HSR) (pozri časť 4.8) charakterizovaných horúčkou a/alebo vyrážkou s ďalšími príznakmi svedčiacimi o multiorgánovom postihnutí. HSR sa pozorovali pri abakavire, pričom niektoré z nich boli život ohrozujúce a v zriedkavých prípadoch smrteľné, keď sa náležitým spôsobom neliečili.

Riziko výskytu HSR na abakavir je vysoké u pacientov, ktorí majú pozitívny výsledok vyšetrenia na prítomnosť alely HLA-B\*5701. HSR na abakavir však boli hlásené s nízkou frekvenciou aj u pacientov, ktorí nie sú nosičmi tejto alely.

Preto sa musí dodržiavať nasledujúce:

- Pred začiatkom liečby sa musí vždy zdokumentovať stav HLA-B\*5701.
- Liečba Kivexou sa nikdy nesmie začať u pacientov s pozitívnym stavom HLA-B\*5701, ani u pacientov s negatívnym stavom HLA-B\*5701, ktorí mali suspektnú HSR na abakavir počas predchádzajúcej liečby obsahujúcej abakavir (napr. Ziagen, Trizivir, Triumeq).
- Ak je podozrenie na HSR, **liečba Kivexou sa musí bezodkladne ukončiť**, dokonca aj pri neprítomnosti alely HLA-B\*5701. Oddialenie ukončenia liečby Kivexou po vzniku precitlivenosti môže mať za následok život ohrozujúcu reakciu.
- Po ukončení liečby Kivexou z dôvodu suspektnej HSR sa **liečba Kivexou alebo akýmkoľvek iným liekom obsahujúcim abakavir** (napr. Ziagen, Trizivir, Triumeq) **už nikdy nesmie opätovne začať**.
- Opätovné začatie liečby liekmi obsahujúcimi abakavir po suspektnej HSR na abakavir môže mať za následok rýchly návrat príznakov v priebehu niekoľkých hodín. HSR je pri opakovanom výskyte zvyčajne závažnejšia ako pri prvom objavení sa a môže zahŕňať život ohrozujúcu hypotenziu a smrť.
- Aby sa u pacientov, u ktorých sa vyskytla suspektná HSR, predišlo opätovnému začatiu liečby abakavirom, treba im dať pokyn, aby zvyšné tablety Kivexy vrátili do lekárne.
- Klinický popis HSR na abakavir

HSR na abakavir bola dobre charakterizovaná počas klinických štúdií a počas sledovania po uvedení lieku na trh. Príznaky sa zvyčajne objavili v priebehu prvých šiestich týždňov (medián času do ich vzniku bol 11 dní) od začiatku liečby abakavirom, **aj keď tieto reakcie sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas liečby.**

Takmer všetky HSR na abakavir zahŕňajú horúčku a/alebo vyrážku. Ďalšie prejavy a príznaky, ktoré sa pozorovali ako súčasť HSR na abakavir, sú podrobne popísané v časti 4.8 (Popis vybraných nežiaducich reakcií) a zahŕňajú respiračné a gastrointestinálne príznaky. Je dôležité poznamenať, že takéto príznaky **môžu viesť k chybnéj diagnóze, pri ktorej sa HSR považuje za respiračné ochorenie (pneumóniu, bronchitídu, faryngitídu) alebo gastroenteritídu.**

Príznaky súvisiace s HSR sa pri pokračujúcej liečbe zhoršujú a môžu byť život ohrozujúce. Po ukončení liečby abakavirom tieto príznaky zvyčajne odznejú.

U pacientov, ktorí ukončili liečbu abakavirom z iných dôvodov ako sú príznaky HSR, sa tiež zriedkavo vyskytli život ohrozujúce reakcie v priebehu niekoľkých hodín po opätovnom začatí liečby abakavirom (pozri časť 4.8 Popis vybraných nežiaducich reakcií). U takýchto pacientov sa musí opätovná liečba abakavirom začať v prostredí, v ktorom je okamžite k dispozícii lekárska pomoc.

## Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

## Pankreatitída

Hlásená bola pankreatitída, ale príčinná súvislosť s lamivudínom a abakavirom nie je istá.

## Riziko virologického zlyhania

- Trojitá nukleozidová terapia: Bola hlásená vysoká miera virologického zlyhania a objavenie sa rezistencie v skorom štádiu, keď sa abakavir a lamivudín kombinoval s tenofovir disoproxil fumarátom v dávkovacej schéme jedenkrát denne.
- Riziko virologického zlyhania môže byť väčšie pri Kivexe ako pri iných terapeutických možnostiach (pozri časť 5.1).

## Ochorenie pečene

Bezpečnosť a účinnosť Kivexy nebola stanovená u pacientov s významnými základnými poruchami pečene. Kivexa sa neodporúča používať u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti s existujúcou dysfunkciou pečene vrátane chronickej aktívnej hepatitídy majú počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie zvýšenú frekvenciu abnormalít funkcie pečene a musia sa monitorovať v súlade so štandardným postupom. V prípade, že u takýchto pacientov existujú dôkazy o zhoršovaní ochorenia pečene, musí sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

## Pacienti súbežne chronicky infikovaní vírusom hepatitídy B alebo C

U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C a liečených kombinovanou antiretrovírusovou terapiou existuje zvýšené riziko ťažkých a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich reakcií. V prípade súčasnej protivírusovej liečby hepatitídy B alebo C sa, prosím, riadte aj príslušnými informáciami pre tieto lieky.

Ak sa lamivudín používa súčasne na liečbu infekcie HIV a infekcie vírusom hepatitídy B (HBV), ďalšie informácie týkajúce sa použitia lamivudínu v liečbe infekcie hepatitídou B je možné nájsť v súhrne charakteristických vlastností liekov obsahujúcich lamivudín, ktoré sú indikované na liečbu HBV.

Ak je u pacientov súčasne infikovaných HBV liečba Kivexou prerušená, odporúča sa periodické monitorovanie pečeneových testov a markerov na replikáciu vírusu HBV, pretože vysadenie liečby lamivudínom môže mať za následok akútnu exacerbáciu hepatitídy (pozri súhrn charakteristických vlastností liekov obsahujúcich lamivudín, ktoré sú indikované na liečbu HBV).

## Mitochondriálna dysfunkcia po expozícii *in utero*

Nukleoz(t)idové analógy môžu spôsobovať rôznu stupeň ovplyvnenia mitochondriálnej funkcie, čo sa najviac prejavuje so stavudínom, didanozínom a zidovudínom. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne. Tieto hlásenia sa týkali prevažne liečebných režimov obsahujúcich zidovudín. Hlavné zaznamenané nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia) a metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto účinky boli často prechodné. Zriedkavo boli zaznamenané neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, konvulzia,

abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú tieto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Tieto zistenia sa majú vziať do úvahy pre každé dieťa vystavené nukleoz(t)idovým analógom *in utero*, u ktorých sa vyskytnú závažné klinické nálezy neznámej etiológie, a to hlavne neurologické nálezy. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné národné odporúčania pre použitie antiretrovirusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

### Syndróm imunitnej reaktívacie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovirusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú typicky pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po zahájení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii* (často označovaná ako PCP). Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba. V kontexte imunitnej reaktívacie bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (akou je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

### Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou CART. Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

### Oportúnne infekcie

Pacienti musia byť poučení, že Kivexa alebo akýkoľvek antiretrovirusový liek nevylieči HIV infekciu, a že sa u nich naďalej môžu objavovať oportúnne infekcie a iné komplikácie HIV infekcie. Pacienti preto musia zostať pod starostlivým klinickým dohľadom lekárov, ktorí majú skúsenosti v liečení týchto ochorení súvisiacich s HIV.

### Infarkt myokardu

Pozorovacie štúdie preukázali súvislosť medzi infarktomyokardu a použitím abakaviru. Do štúdií boli zaradení najmä pacienti po predchádzajúcej antiretrovirusovej liečbe. Údaje z klinických štúdií ukázali obmedzený počet prípadov infarktu myokardu a nedokázali vylúčiť malé zvýšenie rizika. Údaje, ktoré sú k dispozícii z pozorovaných skupín pacientov a z randomizovaných štúdií celkovo vykazujú istú nekonzistentnosť, a tak nie je možné ani potvrdiť, ani vyvrátiť príčinnú súvislosť medzi liečbou abakavirom a rizikom infarktu myokardu. Doposiaľ sa nezistil biologický mechanizmus, ktorý by vysvetľoval možné zvýšenie rizika. Pri predpisovaní Kivexy sa majú urobiť kroky na minimalizáciu všetkých modifikovateľných rizikových faktorov (napr. fajčenie, hypertenzia a hyperlipidémia).

### Liekové interakcie

Kivexa sa nemá užívať so žiadnymi ďalšími liekmi obsahujúcimi lamivudín alebo s liekmi obsahujúcimi emtricitabín.

Kombinácia lamivudínu s kladribínom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

### Pomocné látky

Kivexa obsahuje azofarbivo oranžovú žltú, ktoré môže spôsobiť alergické reakcie.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Kivexa obsahuje abakavir a lamivudín, a preto sú akékoľvek interakcie identifikované jednotlivo pre tieto látky relevantné pre Kivexu. Klinické štúdie ukázali, že medzi abakavirom a lamivudínom nie sú žiadne klinicky významné interakcie.

Abakavir je metabolizovaný prostredníctvom enzýmov UDP-glukuronyltransferázy (UGT) a alkoholdehydrogenázy; súbežné podanie induktorov alebo inhibítorov UGT enzýmov alebo so zlúčeninami, ktoré sa vylučujú prostredníctvom alkoholdehydrogenázy, môže pozmeniť expozíciu abakaviru. Lamivudín sa vylučuje obličkami. Aktívne vylučovanie lamivudínu obličkami do moču je sprostredkované transportérmi organických katiónov (*organic cation transporters* - OCT); súbežné podanie lamivudínu s inhibítormi OCT môže zvýšiť expozíciu lamivudínu.

Abakavir a lamivudín nie sú významne metabolizované enzýmami cytochrómu P450 (ako sú CYP 3A4, CYP 2C9 alebo CYP 2D6) a neinhibujú ani neindukujú túto enzýmovú sústavu. Z tohto dôvodu existuje nízky potenciál pre interakcie s antiretrovírusovými inhibítormi proteázy, nenukleozidmi a ďalšími liekmi metabolizovanými hlavnými enzýmami P450.

Kivexa sa nemá užívať so žiadnymi ďalšími liekmi obsahujúcimi lamivudín (pozri časť 4.4).

Ďalej uvedený zoznam sa nemá považovať za úplný, ale reprezentuje sledované liekové skupiny.

Lieky podľa terapeutick <sup>ej</sup> oblasti	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%) (Možný mechanizmus)	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania
<b>ANTIRETROVÍRUSOVÉ LIEKY</b>		
Didanozín/abakavir	Interakcia sa neštudovala.	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.
Didanozín/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	
Zidovudín/abakavir	Interakcia sa neštudovala.	
Zidovudín/lamivudín Zidovudín 300 mg jednorazová dávka Lamivudín 150 mg jednorazová dávka	Lamivudín: AUC ↔ Zidovudín: AUC ↔	
Emtricitabín/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	Vzhľadom na podobnosti sa Kivexa nemá podávať súbežne s inými analógmi cytidínu, akým je emtricitabín.
<b>PROTIINFEKČNÉ LIEKY</b>		
Trimetoprim/sulfametoxazol (kotrimoxazol)/abakavir	Interakcia sa neštudovala.	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania Kivexy.
Trimetoprim/sulfametoxazol (kotrimoxazol)/lamivudín (160 mg/800 mg jedenkrát denne počas 5 dní/300 mg jednorazová dávka)	Lamivudín: AUC ↑ 40 %  Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔  (inhibícia transportérov organických katiónov)	Keď je nutné súbežné podávanie kotrimoxazolu, pacienti majú byť klinicky monitorovaní. Vysoké dávky trimetoprimu/sulfametoxazolu na liečbu pneumónie spôsobenej <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) a toxoplazmózy sa nesledovali a má sa im vyhnúť.

<b>Lieky podľa terapeutick<sup>e</sup>j oblasti</b>	<b>Interakcia Zmena geometrického priemeru (%) (Možný mechanizmus)</b>	<b>Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania</b>
<b>ANTIBIOTIKÁ</b>		
Rifampicín/abakavir	Interakcia sa neštudovala.  Je možné mierne zníženie plazmatickej koncentrácie abakaviru prostredníctvom UGT indukcie.	Nedostatočné údaje na odporúčanie úpravy dávkovania.
Rifampicín/lamivudín	Interakcia sa neštudovala	
<b>ANTIKONVULZÍVA</b>		
Fenobarbital/abakavir	Interakcia sa neštudovala.  Je možné mierne zníženie plazmatickej koncentrácie abakaviru prostredníctvom UGT indukcie.	Nedostatočné údaje na odporúčanie úpravy dávkovania.
Fenobarbital/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	
Fenytoín/abakavir	Interakcia sa neštudovala.  Je možné mierne zníženie plazmatickej koncentrácie abakaviru prostredníctvom UGT indukcie.	Nedostatočné údaje na odporúčanie úpravy dávkovania.  Sledujte koncentrácie fenytoínu.
Fenytoín/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	
<b>ANTIISTAMINIKÁ (ANTAGONISTY HISTAMINOVÝCH H<sub>2</sub> RECEPTOROV)</b>		
Ranitidín/abakavir	Interakcia sa neštudovala.	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.
Ranitidín/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.  Klinicky významná interakcia je nepravdepodobná. Ranitidín sa iba čiastočne vylučujú transportným systémom organických katiónov.	
Cimetidín/abakavir	Interakcia sa neštudovala.	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.
Cimetidín/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.  Klinicky významná interakcia je nepravdepodobná. Cimetidín sa iba čiastočne vylučujú transportným systémom organických katiónov.	



<b>Lieky podľa terapeutickej oblasti</b>	<b>Interakcia Zmena geometrického priemeru (%) (Možný mechanizmus)</b>	<b>Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania</b>
<b>CYTOTOXIKÁ</b>		
Kladribín/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.  Lamivudín inhibuje <i>in vitro</i> intracelulárnu fosforyláciu kladribínu, čo vedie k možnému riziku straty účinnosti kladribínu v prípade, že sa táto kombinácia podáva v klinických podmienkach. Niektoré klinické zistenia podporujú aj možnú interakciu medzi lamivudínom a kladribínom.	Preto sa súbežné použitie lamivudínu s kladribínom neodporúča (pozri časť 4.4).
<b>OPIOIDY</b>		
Metadón/abakavir (40 až 90 mg jedenkrát denne počas 14 dní/600 mg jednorazová dávka, potom 600 mg dvakrát denne počas 14 dní)	Abakavir: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓ 35 %  Metadón: CL/F ↑ 22 %	Nie je potrebná úprava dávkovania Kivexy.  Úprava dávkovania metadónu u väčšiny pacientov je nepravdepodobná; príležitostne sa môže vyžadovať retitracía metadónu.
Metadón/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	
<b>RETINOIDY</b>		
Retinoidné zlúčeniny (napr. isotretinoín)/abakavir	Interakcia sa neštudovala.  Interakcie sú možné vzhľadom k spoločnej ceste eliminácie cez alkoholdehydrogenázu.	Nedostatočné údaje na odporúčanie úpravy dávkovania.
Retinoidné zlúčeniny (napr. isotretinoín)/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	
<b>RÔZNE</b>		
Etanol/abakavir (0,7 g/kg jednorazová dávka/600 mg jednorazová dávka)	Abakavir: AUC ↑41 % Etanol: AUC ↔  (Inhibícia alkoholdehydrogenázy)	Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.
Etanol/lamivudín	Interakcia sa neštudovala.	
Roztok sorbitolu (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudín	Jednorazová 300 mg dávka perorálneho roztoku lamivudínu  Lamivudín: AUC ↓ 14 %, 32 %, 36 % C <sub>max</sub> ↓ 28 %, 52 %, 55 %	Keď je to možné, vyhnite sa dlhodobému súbežnému podávaniu Kivexy s liekmi obsahujúcimi sorbitol alebo iné osmoticky pôsobiace polyalkoholy alebo monosacharidové alkoholy (napr. xylitol, manitol, laktitol, maltitol). Zvážte častejšie kontrolovanie vírusovej záťaže HIV-1, keď nie je možné vyhnúť sa dlhodobému súbežnému podávaniu.

Skratky:  $\uparrow$  = zvýšenie;  $\downarrow$  = zníženie;  $\leftrightarrow$  = žiadna významná zmena; AUC = plocha pod krivkou závislosti koncentrácie od času;  $C_{max}$  = maximálna pozorovaná koncentrácia; CL/F = zdanlivý perorálny klírens

### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Všeobecne, pri rozhodovaní o použití antiretrovirových liekov na liečbu HIV-infekcie u tehotných žien a následne na zníženie rizika vertikálneho prenosu infekcie HIV na novorodenca, mali by sa zväžiť údaje získané u zvierat a ako aj klinické skúsenosti u tehotných žien.

Štúdie s abakavirom vykonané na zvieratách preukázali toxicitu pre vyvíjajúce sa embryo a plod u potkanov, ale nie u králikov. Štúdie s lamivudínom vykonané na zvieratách preukázali zvýšenie skorej embryonálnej úmrtnosti u králikov, ale nie u potkanov (pozri časť 5.3). Liečivá obsiahnuté v lieku Kivexa môžu inhibovať bunkovú replikáciu DNA a abakavir sa preukázal ako karcinogén na zvieracích modeloch (pozri časť 5.3). Klinická významnosť týchto zistení nie je známa. Preukázalo sa, že u ľudí dochádza k prechodu abakaviru a lamivudínu placentou.

Údaje získané u gravidných žien liečených abakavirom týkajúce sa viac ako 800 ukončených gravidít po expozícii liečivu v prvom trimestri a viac ako 1 000 ukončených gravidít po expozícii liečivu v druhom a treťom trimestri nepoukazujú na malformácie a fetálnu/neonatálnu toxicitu. Údaje získané u gravidných žien liečených lamivudínom týkajúce sa viac ako 1 000 ukončených gravidít po expozícii liečivu v prvom trimestri a viac ako 1 000 ukončených gravidít po expozícii liečivu v druhom a treťom trimestri nepoukazujú na malformácie a fetálnu/neonatálnu toxicitu. K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití Kivexy počas gravidity, ale na základe uvedených údajov je riziko malformácií u ľudí nepravdepodobné.

U pacientok súčasne infikovaných vírusom hepatitídy, ktoré sú liečené liekom obsahujúcim lamivudín, akým je Kivexa, a ktoré následne otehotnejú, sa má zohľadniť možnosť recidívy hepatitídy po prerušení liečby lamivudínom.

### *Mitochondriálna dysfunkcia*

*In vitro* a *in vivo* sa dokázalo, že nukleozidové a nukleotidové analógy spôsobujú rôzny stupeň mitochondriálneho poškodenia. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne (pozri časť 4.4).

### Dojčenie

Abakavir a jeho metabolity sa vylučujú do mlieka potkanov v laktácii. Abakavir sa vylučuje aj do ľudského mlieka. Na základe údajov získaných u viac ako 200 párov matka/dieťa, pričom matka bola liečená na infekciu HIV, sa zistilo, že koncentrácie lamivudínu v sére dojčených detí matiek liečených na infekciu HIV boli veľmi nízke (< 4 % koncentrácií v sére matiek) a postupne klesali na nezistiteľné hladiny, keď dojčené deti dosiahli vek 24 týždňov. K dispozícii nie sú žiadne údaje o bezpečnosti abakaviru a lamivudínu, keď sa podávajú deťom mladším ako tri mesiace.

Odporúča sa, aby ženy infikované HIV za žiadnych okolností svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

### Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali, že ani abakavir, ani lamivudín nemajú žiadny vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje sa však vždy musí prihliadnuť na jeho klinický stav a profil nežiaducich reakcií na Kivexu.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie hlásené pre Kivexu sa zhodovali so známymi bezpečnostnými profilmi abakaviru a lamivudínu, keď sa podávali ako samostatné lieky. Pre mnohé z týchto nežiaducich reakcií nie je jasné, či súvisia s liečivom, širokým okruhom liekov používaných v liečbe HIV infekcie, alebo či sú dôsledkom základného chorobného procesu.

Mnohé z nežiaducich reakcií uvedených nižšie v tabuľke sa vyskytujú často (nauzea, vracanie, hnačka, horúčka, letargia, vyrážka) u pacientov s precitlivosťou na abakavir. Preto sa u pacientov s ktorýmkoľvek z týchto príznakov má starostlivo vyhodnotiť prítomnosť tejto precitlivosti (pozri časť 4.4). V prípadoch, v ktorých sa nedala vylúčiť precitlivosť na abakavir, bol veľmi zriedkavo hlásený multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza. V takýchto prípadoch sa má liečba liekmi obsahujúcimi abakavir natrvalo ukončiť.

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie považované za najmenej pravdepodobne súvisiace s abakavirom alebo lamivudínom sú vymenované podľa telesného systému, orgánových tried a absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ( $> 1/10$ ), časté ( $> 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $> 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $> 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Telesný systém</b>	<b>Abakavir</b>	<b>Lamivudín</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému		<i>Menej časté:</i> Neutropénia a anémia (obe ojedinele ťažké), trombocytopenia <i>Veľmi zriedkavé:</i> Aplázia červenej zložky kostnej drene
Poruchy imunitného systému	<i>Časté:</i> precitlivosť	
Poruchy metabolizmu a výživy	<i>Časté:</i> anorexia <i>Veľmi zriedkavé:</i> laktátová acidóza	<i>Veľmi zriedkavé:</i> laktátová acidóza
Poruchy nervového systému	<i>Časté:</i> bolesť hlavy	<i>Časté:</i> Bolesť hlavy, nespavosť. <i>Veľmi zriedkavé:</i> Hlásené boli prípady periférnej neuropatie (alebo parestézie)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		<i>Časté:</i> Kašeľ, nosové príznaky
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<i>Časté:</i> nauzea, vracanie, hnačka <i>Zriedkavé:</i> hlásená bola pankreatitída, ale príčinný vzťah k liečbe abakavirom nie je istý	<i>Časté:</i> Nauzea, vracanie, bolesť brucha alebo kľče, hnačka <i>Zriedkavé:</i> Vzostup sérových amyláz. Hlásené boli prípady pankreatitídy
Poruchy pečene a žlčových ciest		<i>Menej časté:</i> Prechodný vzostup pečenej enzýmov (AST, ALT), <i>Zriedkavé:</i> Hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<i>Časté:</i> exantém (bez systémových symptómov) <i>Veľmi zriedkavé:</i> multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza	<i>Časté:</i> Exantém, alopecia <i>Zriedkavé:</i> Angioedém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		<i>Časté:</i> Artralgia, svalové poruchy <i>Zriedkavé:</i> Rabdomyolýza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<i>Časté:</i> horúčka, letargia, únava.	<i>Časté:</i> únava, malátnosť, horúčka.

## Popis vybraných nežiaducich reakcií

### Precitlivosť na abakavir

Prejavy a príznaky tejto HSR sú popísané nižšie. Identifikované boli buď v klinických štúdiách, alebo v rámci sledovania po uvedení lieku na trh. Tie, ktoré boli hlásené **aspoň u 10 %** pacientov s reakciou z precitlivenosti, sú uvedené tučným písmom.

Takmer u všetkých pacientov, u ktorých vznikne reakcia z precitlivenosti, sa ako súčasť syndrómu objaví horúčka a/alebo vyrážka (zvyčajne makulopapulózna alebo urtikariálna), vyskytli sa však aj reakcie, ktoré boli bez vyrážky alebo horúčky. Ďalšie kľúčové príznaky zahŕňajú gastrointestinálne, respiračné alebo konštitučné príznaky, ako napríklad letargiu a malátnosť.

<i>Koža</i>	<b>Vyrážka</b> (zvyčajne makulopapulózna alebo urtikariálna)
<i>Gastrointestinálny trakt</i>	<b>Nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha</b> , ulcerácie v ústnej dutine
<i>Dýchacia sústava</i>	<b>Dyspnoe, kašeľ</b> , bolesť hrdla, syndróm respiračnej tiesne dospelých, zlyhanie dýchania
<i>Rôzne</i>	<b>Horúčka, letargia, malátnosť</b> , edém, lymfadenopatia, hypotenzia, konjunktivitída, anafylaxia
<i>Nervový systém/Psychika</i>	<b>Bolesť hlavy</b> , parestézia
<i>Krv a lymfatický systém</i>	Lymfopénia
<i>Pečeň/pankreas</i>	<b>Zvýšené hodnoty funkčných vyšetrení pečene</b> , hepatitída, zlyhanie pečene
<i>Kostrová a svalová sústava</i>	<b>Myalgia</b> , zriedkavo myolýza, artralgia, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy
<i>Obličky a močové cesty</i>	Zvýšená hladina kreatinínu, zlyhanie obličiek

Príznaky súvisiace s touto HSR sa pri pokračujúcej liečbe zhoršujú a môžu byť život ohrozujúce a v zriedkavých prípadoch boli smrteľné.

Opätovné začatie liečby abakavirom po HSR na abakavir má za následok rýchly návrat príznakov v priebehu niekoľkých hodín. HSR je pri opakovanom výskyte zvyčajne závažnejšia ako pri prvom objavení sa a môže zahŕňať život ohrozujúcu hypotenziu a smrť. Podobné reakcie sa po opätovnom začatí liečby abakavirom občas vyskytli aj u pacientov, ktorí mali pred pozastavením liečby abakavirom iba jeden kľúčový príznak precitlivenosti (pozri vyššie); a vo veľmi zriedkavých prípadoch sa po opätovnom začatí liečby abakavirom pozorovali aj u pacientov, ktorí predtým nemali žiadne príznaky HSR (t.j. u pacientov, o ktorých sa predtým usúdilo, že tolerujú abakavir).

### *Metabolické parametre*

Počas antiretrovirovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

### *Syndróm imunitnej reaktívacie*

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase zahájenia kombinovanej antiretrovirovej terapie vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. V kontexte imunitnej reaktívacie bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (akou je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

### *Osteonekróza*

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou CART. Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

### *Pediatrická populácia*

Databáza údajov o bezpečnosti, ktoré u pediatrických pacientov podporujú dávkovanie jedenkrát denne, pochádza zo štúdie ARROW (COL105677), v ktorej sa 669 pediatrickým osobám infikovaným vírusom HIV-1 (vo veku od 12 mesiacov do  $\leq 17$  rokov) podával abakavir a lamivudín buď jedenkrát, alebo dvakrát denne (pozri časť 5.1). V rámci tejto populácie sa 104 pediatrickým osobám infikovaným vírusom HIV-1, ktoré vážili aspoň 25 kg, podával abakavir a lamivudín vo forme Kivexy jedenkrát denne. U pediatrických osôb, ktorým bola dávka podávaná buď jedenkrát, alebo dvakrát denne, sa v porovnaní s dospelými nezistili žiadne dodatočné problémy súvisiace s bezpečnosťou.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

Neidentifikovali sa žiadne špecifické symptómy alebo známky po akútnom predávkovaní abakavirom alebo lamivudínom, okrem tých, ktoré boli spomenuté v nežiaducich účinkoch.

V prípade predávkovania sa pacienti musia sledovať z hľadiska vzniku toxicity (pozri časť 4.8) a podľa potreby použiť bežné podporné opatrenia. Lamivudín je dialyzovateľný, a preto možno v liečbe predávkovania použiť kontinuálnu hemodialýzu, príslušné klinické štúdie však neboli vykonané. Možnosť eliminácie abakaviru hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou nie je známa.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, kombinované antivirotiká na liečbu HIV infekcie. ATC kód: J05AR02.

*Mechanizmus účinku:* Abakavir a lamivudín sú NRTIs a sú silnými selektívnymi inhibítormi replikácie HIV-1 a HIV-2 (LAV2 a EHO). Abakavir aj lamivudín sú metabolizované postupne intracelulárnymi kinázami na zodpovedajúci 5'-trifosfát (TP), ktorý je aktívnou látkou. Lamivudín-TP a karbovir-TP (aktívna trifosfátová forma abakaviru) sú substrátmi a kompetitívnymi inhibítormi reverznej transkriptázy (RT) HIV. Hlavná protivírusová aktivita týchto liečiv však spočíva v inkorporácii ich monofosfátovej formy do reťazca vírusovej DNA, čo vedie k ukončeniu tohto reťazca. Trifosfátové formy abakaviru a lamivudínu prejavujú významne menšiu afinitu k DNA-polymerázam hostiteľských buniek.

V podmienkach *in vitro* sa nepozorovali žiadne antagonistické účinky pri lamivudíne a iných antiretrovirotikách (testované látky: didanozín, nevirapín a zidovudín). Antivírusová aktivita abakaviru v bunkovej kultúre nebola antagonizovaná, keď sa podával v kombinácii s nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy (NRTI) didanozínom, emtricitabínom, stavudínom, tenofovirom alebo zidovudínom, s nenukleozidovým inhibítormi reverznej transkriptázy (NNRTI) nevirapínom alebo s inhibítormi proteázy (PI) amprenavirom.

### Antivírusový účinok *in vitro*

Abakavir aj lamivudín preukázateľne inhibujú replikáciu laboratórných kmeňov a klinických izolátov HIV v niekoľkých bunkových typoch, vrátane transformovaných T-bunkových línií, línií odvodených od monocytov/makrofágov a primárnych kultúr aktivovaných lymfocytov periférnej krvi (*peripheral blood lymphocytes* - PBL) a monocytov/makrofágov. Koncentrácia liečiva potrebná na ovplyvnenie replikácie vírusu o 50 % ( $EC_{50}$ ) alebo 50 % inhibičná koncentrácia ( $IC_{50}$ ) sa líšila v závislosti od vírusu a typu hostiteľskej bunky.

Priemerná hodnota  $EC_{50}$  abakaviru proti laboratórnym kmeňom HIV-1IIIIB a HIV-1HXB2 sa pohybovala v rozmedzí od 1,4 do 5,8  $\mu\text{M}$ . Mediánové alebo priemerné hodnoty  $EC_{50}$  lamivudínu proti laboratórnym kmeňom HIV-1 sa pohybovali v rozmedzí od 0,007 do 2,3  $\mu\text{M}$ . Priemerná hodnota  $EC_{50}$  proti laboratórnym kmeňom HIV-2 (LAV2 a EHO) sa pohybovala v rozmedzí od 1,57 do 7,5  $\mu\text{M}$  pri abakavire a od 0,16 do 0,51  $\mu\text{M}$  pri lamivudíne.

Hodnoty  $EC_{50}$  abakaviru proti subtypom HIV-1 skupiny M (A-G) sa pohybovali v rozmedzí od 0,002 do 1,179  $\mu\text{M}$ , proti subtypom skupiny O od 0,022 do 1,21  $\mu\text{M}$  a proti izolátom HIV-2 od 0,024 do 0,49  $\mu\text{M}$ . Hodnoty  $EC_{50}$  lamivudínu proti subtypom HIV-1 (A-G) sa pohybovali v rozmedzí od 0,001 do 0,170  $\mu\text{M}$ , proti subtypom skupiny O od 0,030 do 0,160  $\mu\text{M}$  a proti izolátom HIV-2 od 0,002 do 0,120  $\mu\text{M}$  v mononukleárných bunkách periférnej krvi.

Východiskové vzorky HIV-1 od jedincov bez predchádzajúcej terapie bez substitúcií aminokyselín súvisiacich s rezistenciou boli hodnotené s použitím buď viaccyklovej analýzy Virco Antivirogram™ (n = 92 zo štúdie COL40263), alebo jednocyklovej analýzy Monogram Biosciences PhenoSense™ (n = 138 zo štúdie ESS30009). Ich výsledkom boli mediánové hodnoty  $EC_{50}$  abakaviru 0,912  $\mu\text{M}$  (rozmedzie: 0,493 až 5,017  $\mu\text{M}$ ) a 1,26  $\mu\text{M}$  (rozmedzie 0,72 až 1,91  $\mu\text{M}$ ) podľa uvedeného poradia a mediánové hodnoty  $EC_{50}$  lamivudínu 0,429  $\mu\text{M}$  (rozmedzie: 0,200 až 2,007  $\mu\text{M}$ ) a 2,38  $\mu\text{M}$  (1,37 až 3,68  $\mu\text{M}$ ) podľa uvedeného poradia.

Analýzy fenotypovej citlivosti klinických izolátov od pacientov bez predchádzajúcej antiretrovírusovej terapie so subtypmi HIV-1 skupiny M inými ako B v troch štúdiách zhodne zistili, že všetky vírusy boli úplne citlivé tak na abakavir, ako aj na lamivudín; jedna štúdia 104 izolátov, ktoré zahŕňali subtypy A a A1 (n = 26), C (n = 1), D (n = 66) a cirkulujúce rekombinantné formy (CRF) AD (n = 9), CD (n = 1) a komplexný medzi-subtypový rekombinant\_cpx (n = 1), druhá štúdia 18 izolátov zahŕňajúcich subtyp G (n = 14) a CRF\_AG (n = 4) z Nigérie a tretia štúdia šiestich izolátov (n = 4 CRF\_AG, n = 1 A a n = 1 nestanovené) z Abidjanu (Côte d'Ivoire).

Izoláty HIV-1 (CRF01\_AE, n = 12; CRF02\_AG, n = 12; a subtyp C alebo CRF\_AC, n = 13) od 37 neliečených pacientov v Afrike a Ázii boli citlivé na abakavir (násobné zmeny hodnoty  $IC_{50} < 2,5$ ) a na lamivudín (násobné zmeny hodnoty  $IC_{50} < 3,0$ ), okrem dvoch izolátov CRF02\_AG s násobnými zmenami 2,9 a 3,4 pri abakavire. Izoláty zo skupiny O od pacientov bez predchádzajúcej antivírusovej terapie testované na účinnosť lamivudínu boli vysoko citlivé.

Preukázalo sa, že kombinácia abakaviru a lamivudínu má antivírusový účinok v bunkovej kultúre proti izolátom iným ako subtypu B a izolátom HIV-2, ktorý je rovnaký ako antivírusový účinok proti izolátom subtypu B.

## Rezistencia

### Rezistencia *in vivo*

Izoláty HIV-1 rezistentné na abakavir boli vyselektované *in-vitro* z divokého kmeňa HIV-1 (HXB2) a vyznačujú sa špecifickými genotypovými zmenami v oblasti kodónov RT (kodóny M184V, K65R, L74V a Y115). Selekcia mutácie M184V nastala ako prvá a viedla k dvojnásobnému zvýšeniu hodnoty IC<sub>50</sub>. Kontinuálne pasážovanie vo zvyšujúcich sa koncentráciách liečiva viedlo k selekcii dvojnásobných RT mutantov 65R/184V a 74V/184V alebo trojnásobných RT mutantov 74V/115Y/184V. Dve mutácie vyvolali 7- až 8-násobnú zmenu citlivosti na abakavir a boli potrebné kombinácie troch mutácií na vyvolanie viac než 8-násobnej zmeny citlivosti. Pasážovanie s klinickým izolátom RTMC rezistentným na zidovudín taktiež viedlo k selekcii mutácie 184V.

HIV-1 rezistencia na lamivudín zahŕňa vývoj M184I alebo, častejšie, zmenu aminokyseliny M184V blízko aktívneho miesta vírusovej RT. Pasážovanie HIV-1 (HXB2) za prítomnosti zvyšujúcich sa koncentrácií 3TC má za následok vírusy s vysoko-úrovňovou (> 100- až > 500-násobnou) rezistenciou na lamivudín a dochádza k rýchlemu vyselektovaniu mutácie RT M184I alebo V. Hodnota IC<sub>50</sub> pre divoký kmeň HXB2 je 0,24 až 0,6 µM, kým hodnota IC<sub>50</sub> pre HXB2 obsahujúci M184V je > 100 až 500 µM.

### Antivírusová liečba podľa genotypovej/fenotypovej rezistencie

#### Rezistencia *in vivo* (pacienti bez predchádzajúcej terapie)

Variety M184V alebo M184I vznikajú u pacientov infikovaných vírusom HIV-1 liečených antiretrovírusovou liečbou obsahujúcou lamivudín.

Izoláty od väčšiny pacientov, u ktorých došlo k virologickému zlyhaniu pri režime obsahujúcom abakavir v pivotných klinických štúdiách, nevykazovali žiadne zmeny spojené s NRTI od východiskového stavu (45 %), alebo vykazovali len selekcii M184V alebo M184I (45 %). Celková frekvencia selekcie pre M184V alebo M184I bola vysoká (54 %) a menej častá bola selekcii L74V (5 %), K65R (1 %) a Y115F (1 %) (pozri nižšie uvedenú tabuľku). Zistilo sa, že zahrnutie zidovudínu do režimu znižuje frekvenciu selekcie L74V a K65R za prítomnosti abakaviru (so zidovudínom: 0/40, bez zidovudínu: 15/192, 8 %).

Liečba	Abakavir + Combivir <sup>1</sup>	Abakavir + lamivudín + NNRTI	Abakavir + lamivudín + PI (alebo PI/ritonavir)	Celkovo
Počet jedincov	282	1094	909	2285
Počet virologických zlyhaní	43	90	158	306
Počet genotypov počas liečby	40 (100 %)	51 (100 %) <sup>2</sup>	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 <sup>3</sup>	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1. Combivir je kombinácia fixnej dávky lamivudínu a zidovudínu
2. Zahŕňa tri nevírologické zlyhania a štyri nepotvrdené virologické zlyhania.
3. Počet jedincov s ≥ 1 mutáciou súvisiacou s tymidínovými analógmi (TAM).



TAMs môžu byť vyselektované, keď sú tymidínové analógy spojené s abakavirom. V metaanalýze šiestich klinických štúdií neboli TAMs vyselektované režimami obsahujúcimi abakavir bez zidovudínu (0/127), ale boli vyselektované režimami obsahujúcimi abakavir a tymidínový analóg zidovudín (22/86, 26 %).

*Rezistencia in vivo (pacienti po predchádzajúcej terapii)*

Variety M184V alebo M184I vznikajú u pacientov infikovaných vírusom HIV-1 liečených antiretrovírusovou liečbou obsahujúcou lamivudín a vyvolávajú vysoko-úrovňovú rezistenciu na lamivudín. Údaje *in vitro* poukazujú na to, že pokračovanie v antiretrovírusovej liečbe lamivudínom aj napriek vzniku M184V môže poskytnúť reziduálny antiretrovírusový účinok (pravdepodobne kvôli narušenej replikačnej schopnosti vírusu). Klinický význam týchto zistení nie je stanovený. Dostupné klinické údaje sú v skutočnosti veľmi obmedzené a v praxi vylučujú vyvodenie akéhokoľvek spoľahlivého záveru. V každom prípade sa má pred udržiavacou liečbou lamivudínom vždy uprednostniť nasadenie citlivých NRTIs. O udržiavacej liečbe lamivudínom aj napriek vzniku mutácie M184V sa má preto uvažovať len v prípadoch, keď nie sú k dispozícii žiadne iné účinné NRTIs.

Klinicky významné zníženie citlivosti na abakavir bolo dokázané u klinických izolátov od pacientov s nekontrolovanou vírusovou replikáciou, ktorí boli predliečení inými nukleozidovými inhibítormi a sú na ne rezistentní. V metaanalýze piatich klinických štúdií, v ktorých sa ABC pridala na zintenzívnenie liečby, zo 166 jedincov 123 (74 %) malo M184V/I, 50 (30 %) malo T215Y/F, 45 (27 %) malo M41L, 30 (18 %) malo K70R a 25 (15 %) malo D67N. K65R nebola prítomná a L74V a Y115F boli menej časté ( $\leq 3$  %). Modelovanie pomocou logistickej regresie zamerané na prediktívnu hodnotu pre genotyp (upravenú podľa východiskovej plazmatickej HIV-1 RNA [vRNA], počtu CD4+ buniek, počtu a trvania predošlých antiretrovírusových terapií) ukázalo, že prítomnosť 3 alebo viacerých mutácií súvisiacich s rezistenciou na NRTI bola spojená so zníženou odpoveďou v 4. týždni ( $p = 0,015$ ) alebo 4 alebo viacerých mutácií v mediánovom 24. týždni ( $p \leq 0,012$ ). Okrem toho, vnesenie komplexu do kodónu 69 alebo mutácia Q151M, zvyčajne prítomná v kombinácii s A62V, V75I, F77L a F116Y, spôsobuje vysoko-úrovňovú rezistenciu na abakavir.

Východisková mutácia v reverznej transkriptáze	4. týždeň (n = 166)		
	n	Priemerná zmena vRNA (log <sub>10</sub> kópií/ml)	Percento s < 400 kópií/ml vRNA
Žiadna	15	-0,96	40 %
Len M184V	75	-0,74	64 %
Akokoľvek jedna mutácia súvisiaca s NRTI	82	-0,72	65 %
Akokoľvek dve mutácie súvisiace s NRTI	22	-0,82	32 %
Akokoľvek tri mutácie súvisiace s NRTI	19	-0,30	5 %
Štyri alebo viac mutácií súvisiacich s NRTI	28	-0,07	11 %

### *Fenotypová rezistencia a skrížená rezistencia*

Fenotypová rezistencia na abakavir vyžaduje M184V s aspoň jednou ďalšou abakavirom vyselektovanou mutáciou, alebo M184I s viacerými TAMs. Fenotypová skrížená rezistencia na iné NRTIs len s mutáciou M184V alebo M184I je obmedzená. Zidovudín, didanozín, stavudín a tenofovir si uchovávajú svoje antiretrovírusové účinky proti takýmto variantom HIV-1. Prítomnosť M184V s K65R vyvoláva skríženú rezistenciu medzi abakavirom, tenofovirom, didanozínom a lamivudínom a M184V s L74V vyvoláva skríženú rezistenciu medzi abakavirom, didanozínom a lamivudínom. Prítomnosť M184V s Y115F vyvoláva skríženú rezistenciu medzi abakavirom a lamivudínom. Prostredníctvom ihneď dostupných interpretačných algoritmov pre genotypovú rezistenciu na liečivo a komerčne dostupných testov citlivosti, ktoré predpovedajú citlivosť, čiastočnú citlivosť alebo rezistenciu na základe buď priameho merania citlivosti, alebo pomocou výpočtu fenotypovej rezistencie HIV-1 z genotypu vírusu, boli stanovené klinické hraničné hodnoty zníženej účinnosti abakaviru a lamivudínu ako samostatných liečiv. Náležité používanie abakaviru a lamivudínu sa môže riadiť pomocou týchto v súčasnosti odporúčaných algoritmov rezistencie.

Skrížená rezistencia medzi abakavirom alebo lamivudínom a antiretrovírotikami z iných tried, napr. PIs alebo NNRTIs, je nepravdepodobná.

### Klinické skúsenosti

Klinické skúsenosti s kombináciou abakaviru a lamivudínu v režime jedenkrát denne sú založené hlavne na štyroch štúdiách s pacientmi bez predchádzajúcej terapie, CNA30021, EPZ104057 (štúdia HEAT), ACTG5202 a CNA109586 (štúdia ASSERT) a na dvoch štúdiách s pacientmi po predchádzajúcej terapii, CAL30001 a ESS30008.

### Pacienti bez predchádzajúcej terapie

Kombináciu abakaviru a lamivudínu v režime jedenkrát denne podporuje 48-týždňová multicentrická, dvojito zaslepená, kontrolovaná štúdia (CNA30021) so 770 HIV-infikovanými pacientmi bez predchádzajúcej terapie. Títo boli predovšetkým asymptomatickí HIV-infikovaní pacienti (CDC štádium A). Boli randomizovaní, aby užívali buď abakavir (ABC) 600 mg jedenkrát denne, alebo 300 mg dvakrát denne, v kombinácii s lamivudínom 300 mg jedenkrát denne a efavirenzom 600 mg jedenkrát denne. Výsledky sú zhrnuté podľa podskupín v nižšie uvedenej tabuľke:

**Výsledky účinnosti v 48. týždni v štúdiu CNA30021 v skupinách podľa východiskovej HIV-1 RNA a východiskového počtu CD4 (ITT exponovaná populácia, analýza TLOVR - čas do straty virologickej odpovede, jedinci bez predchádzajúcej terapie ART).**

	<b>ABC jedenkrát denne +3TC+EFV (n = 384)</b>	<b>ABC dvakrát denne +3TC+EFV (n = 386)</b>
<b>ITT-E populácia Analýza TLOVR</b>	Podiel pacientov s HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	
<b>Všetci pacienti</b>	253/384 (66 %)	261/386 (68 %)
<b>Skupina s východiskovou RNA &lt; 100 000 kópií/ml</b>	141/217 (65 %)	145/217 (67 %)
<b>Skupina s východiskovou RNA ≥100 000 kópií/ml</b>	112/167 (67 %)	116/169 (69 %)
<b>Skupina s východiskovým počtom CD4 &lt; 50</b>	3/6 (50 %)	4/6 (67 %)
<b>Skupina s východiskovým počtom CD4 50-100</b>	21/40 (53 %)	23/37 (62 %)
<b>Skupina s východiskovým počtom CD4 101-200</b>	57/85 (67 %)	43/67 (64 %)
<b>Skupina s východiskovým počtom CD4 201-350</b>	101/143 (71 %)	114/170 (67 %)
<b>Skupina s východiskovým počtom CD4 &gt; 350</b>	71/109 (65 %)	76/105 (72 %)
<b>Zníženie hladiny HIV RNA o &gt; 1 log alebo &lt; 50 kópií/ml Všetci pacienti</b>	372/384 (97 %)	373/386 (97 %)

Podobný klinický úspech (bodový odhad pre rozdiel liečby: -1,7, 95 % CI -8,4, 4,9) bol pozorovaný u oboch režimov. Z týchto výsledkov je možné vyvodit' záver s 95 % spoľahlivosťou, že skutočný rozdiel nie je väčší než 8,4 % v prospech dávkovacej schémy dvakrát denne. Tento potenciálny rozdiel je dostatočne malý na vyvodenie celkového záveru o nie nižšej účinnosti abakaviru jedenkrát denne oproti abakaviru dvakrát denne.

V liečebnej skupine s režimom jedenkrát denne aj v skupine s režimom dvakrát denne bol nízky, podobný celkový výskyt virologického zlyhania (vírusová záťaž > 50 kópií/ml) (10 % v skupine s režimom jedenkrát denne a 8 % v skupine s režimom dvakrát denne). V malej vzorke na genotypovú analýzu bola tendencia k vyššej miere mutácií súvisiacich s NRTI u abakaviru v režime jedenkrát denne oproti abakaviru v režime dvakrát denne. Z dôvodu obmedzených údajov získaných z tejto štúdie nie je možné vyvodit' žiadny pevný záver.

V niekoľkých porovnávacích štúdiách s Kivexou, t.j. *HEAT*, *ACTG5202* a *ASSERT*, sa získali protikladné údaje:

EPZ104057 (štúdia *HEAT*) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, 96-týždňová, multicentrická štúdia, ktorej primárnym cieľom bolo vyhodnotit' relatívnu účinnosť abakaviru/lamivudínu (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) a tenofoviru/emtricitabínu (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), oba lieky sa podávali jedenkrát denne v kombinácii s lopinavirom/ritonavikom (LPV/r, 800 mg/200 mg) HIV-infikovaným dospelým pacientom bez predchádzajúcej liečby.

V primárnej analýze účinnosti vykonanej v 48. týždni štúdiu, ktorá pokračovala až do 96. týždňa sa preukázala „non-inferiorita“. Výsledky sú zhrnuté nižšie:

**Virologická odpoveď zakladajúca sa na plazmatickej HIV-1 RNA < 50 kópií/ml  
ITT-Exponovaná populácia, M=F vrátane zámeny**

Virologická odpoveď	ABC/3TC +LPV/r (N = 343)		TDF/FTC + LPV/r (N = 345)	
	48. týždeň	96. týždeň	48. týždeň	96. týždeň
<b>Celková odpoveď (stratifikovaná podľa východiskovej HIV-1 RNA)</b>	231/343 (68 %)	205/343 (60 %)	232/345 (67 %)	200/345 (58 %)
<b>Odpoveď podľa východiskovej HIV-1 RNA &lt; 100 000 kópií/ml</b>	134/188 (71 %)	118/188 (63 %)	141/205 (69 %)	119/205 (58 %)
<b>Odpoveď podľa východiskovej HIV-1 RNA ≥ 100 000 kópií/ml</b>	97/155 (63 %)	87/155 (56 %)	91/140 (65 %)	81/140 (58 %)

Pri oboch liečebných režimoch sa pozorovala podobná virologická odpoveď (bodový odhad pre rozdiel medzi liečbami v 48. týždni: 0,39 %, 95 % CI: -6,63; 7,40).

ACTG 5202 bola multicentrická, porovnávací, randomizovaná štúdia s dvojito zaslepeným podávaním abakaviru/lamivudínu alebo emtricitabínu/tenofoviru v kombinácii s otvoreným podávaním efavirenzu alebo atazanaviru/ritonaviru HIV-infikovaným pacientom bez predchádzajúcej liečby. Pacienti boli pri skríningu stratifikovaní podľa plazmatickej hladiny HIV-1 RNA < 100 000 a ≥ 100 000 kópií/ml.

Predbežná analýza vykonaná v štúdiu ACTG 5202 odhalila, že podávanie abakaviru/lamivudínu bolo spojené so štatisticky signifikatne vyšším rizikom virologického zlyhania v porovnaní s emtricitabínom/tenofovirom (definované ako virologická záťaž > 1 000 kópií/ml v 16. alebo po 16. týždni a pred 24. týždňom alebo hladina HIV-RNA > 200 kópií/ml v 24. alebo po 24. týždni) u jedincov, ktorí mali pri skríningu vírusovú záťaž ≥ 100 000 kópií/ml (odhadovaná hodnota hazard ratio: 2,33, 95 % CI: 1,46; 3,72, p = 0,0003). Komisia pre monitorovanie bezpečnostných údajov (Data Safety Monitoring Board, DSMB) odporučila, aby sa zväžila zmena v liečbe u všetkých jedincov s vysokou mierou vírusovej záťaže kvôli zisteným rozdielom v účinnosti. U jedincov s nízkou mierou vírusovej záťaže zostala liečba zaslepená a pokračovali v štúdiu.

Analýza údajov získaných od jedincov s nízkou mierou vírusovej záťaže neodhalila preukázateľný rozdiel medzi NRTIs v podiele pacientov bez virologického zlyhania v 96. týždni. Výsledky sú uvedené nižšie:

- 88,3 % s ABC/3TC oproti 90,3 % s TDF/FTC, keď sa užívali s atazanavirom/ritonavírom ako tretím liekom, rozdiel medzi liečbami -2,0 % (95 % CI: -7,5 %, 3,4 %),
- 87,4 % s ABC/3TC oproti 89,2 % s TDF/FTC, keď sa užívali s efavirenzom ako tretím liekom, rozdiel medzi liečbami -1,8 % (95 % CI: -7,5 %, 3,9 %).

CNA109586 (štúdia ASSERT) bola multicentrická, otvorená, randomizovaná štúdia s abakavirom/lamivudínom (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) a tenofovirom/emtricitabínom (TDF/FTC, 300mg/200mg), oba lieky sa podávali jedenkrát denne spolu s efavirenzom (EFV, 600 mg) HIV-1 infikovaným dospelým pacientom s negatívnym nálezom HLA-B\*5701, ktorí boli bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby. Virologické výsledky sú zhrnuté v nižšie uvedenej tabuľke:

**Virologická odpoveď v 48. týždni, ITT-exponovaná populácia, < 50 kópií/ml, TLOVR**

	<b>ABC/3TC + EFV (N = 192)</b>	<b>TDF/FTC + EFV (N = 193)</b>
<b>Celková odpoveď</b>	114/192 (59 %)	137/193 (71 %)
<b>Odpoveď podľa východiskovej HIV-1 RNA &lt; 100 000 kópií/ml</b>	61/95 (64 %)	62/83 (75 %)
<b>Odpoveď podľa východiskovej HIV-1 RNA ≥ 100 000 kópií/ml</b>	53/97 (55 %)	75/110 (68 %)

V 48. týždni sa pri ABC/3TC v porovnaní s TDF/FTC zistil nižší výskyt virologickej odpovede (bodový odhad pre rozdiel medzi liečbami: 11,6 %, 95 % CI. 2,2; 21,1).

Pacienti po predchádzajúcej terapii

Údaje z dvoch štúdií, CAL30001 a ESS30008, preukázali, že u pacientov po predchádzajúcej terapii má Kivexa podávaná jedenkrát denne podobnú virologickú účinnosť ako abakavir 300 mg dvakrát denne plus lamivudín 300 mg jedenkrát denne alebo 150 mg dvakrát denne.

V štúdiu CAL30001 bolo 182 pacientov po predchádzajúcej terapii s virologickým zlyhaním randomizovaných a počas 48 týždňov užívali buď Kivexu jedenkrát denne, alebo abakavir 300 mg dvakrát denne plus lamivudín 300 mg jedenkrát denne, oba v kombinácii s tenofovirom a PI alebo NNRTI. Pozorovali sa podobné zníženia HIV-1 RNA merané pomocou priemernej plochy pod krivkou mínus bazálne hodnoty (AAUCMB, -1,65 log<sub>10</sub> kópií/ml oproti -1,83 log<sub>10</sub> kópií/ml, 95 % CI -0,13, 0,38), čo svedčí o tom, že v skupine s Kivexou nebola nižšia účinnosť ako v skupine s abakavirom plus lamivudínom užívanými dvakrát denne. V oboch skupinách (populácia ITT, t.j. všetci randomizovaní jedinci) boli podobné aj podiely s HIV-1 RNA < 50 kópií/ml (50 % oproti 47 %) a < 400 kópií/ml (54 % oproti 57 %) v 48. týždni. Tieto výsledky sa však musia interpretovať opatrne, pretože do tejto štúdie boli zaradení len pacienti po predchádzajúcej miernej antiretrovírusovej liečbe s nerovnováhou v bazálnej vírusovej záťaži medzi týmito skupinami.

V štúdiu ESS30008 bolo 260 pacientov s virologickou supresiou na prvolíniovom liečebnom režime obsahujúcom abakavir 300 mg plus lamivudín 150 mg, oba podávané dvakrát denne a PI alebo NNRTI, randomizovaných, aby počas 48 týždňov pokračovali v tomto režime, alebo aby prešli na Kivexu plus PI alebo NNRTI. Výsledky v 48. týždni svedčili o tom, že skupina s Kivexou bola spojená s podobným virologickým výsledkom (nie nižšej účinnosti) oproti skupine s abakavirom plus lamivudín, a to na základe podielov jedincov s HIV-1 RNA < 50 kópií/ml (90 % oproti 85 %, 95 % CI -2,7; 13,5).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) nestanovil skóre genotypovej citlivosti (GSS) pre kombináciu abakaviru/lamivudínu. Podiel pacientov po predchádzajúcej liečbe v štúdiu CAL30001 s HIV-RNA < 50 kópií/ml v 48. týždni podľa skóre genotypovej citlivosti pri optimalizovanej základnej terapii (*optimized background therapy* - OBT) je uvedený v nasledujúcej tabuľke. Takisto bolo vyhodnotené, aký vplyv na odpoveď na liečbu majú hlavné, podľa IAS-USA definované mutácie spojené s rezistenciou na abakavir alebo lamivudín a počet východiskových mutácií považovaných za mutácie spojené s rezistenciou na viaceré NRTI. GSS sa získalo na základe výsledkov Monogramu, pričom citlivému vírusu sa priradili hodnoty „1-4“ na základe počtu liečiv v režime a vírusu so zníženou citlivosťou sa priradila hodnota „0“. Skóre genotypovej citlivosti sa nezískalo u všetkých pacientov pri zaradení do štúdie. Podobný podiel pacientov v skupine s abakavirom podávaným jedenkrát denne a v skupine s abakavirom podávaným dvakrát denne v rámci štúdie CAL30001 mal skóre GSS < 2 alebo ≥ 2 a do 48. týždňa u nich došlo k úspešnému zníženiu HIV-RNA na < 50 kópií/ml.

**Podiel pacientov v štúdiu CAL30001 s < 50 kópiami/ml v 48. týždni podľa skóre genotypovej citlivosti pri OBT a počtu východiskových mutácií**

	ABC/3TC FDC jedenkrát denne (n = 94) Počet východiskových mutácií <sup>1</sup>				ABC dvakrát denne +3TC jedenkrát denne (n = 88)
	Všetci pacienti	0-1	2-5	6+	Všetci pacienti
Skóre genotypovej citlivosti pri OBT					
≤ 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 %)
Neznáme	8/14 (57 %)	6/14 (43 %)	2/14 (14 %)	0	2/6 (33 %)
<b>Všetci pacienti</b>	47/94 (50 %)	30/94 (32 %)	17/94 (18 %)	0	41/88 (47 %)

<sup>1</sup> Hlavné, podľa IAS-USA definované mutácie spojené s rezistenciou na abakavir alebo lamivudín a mutácie spojené s rezistenciou na viaceré NRTI

Pokiaľ ide o štúdiu CNA109586 (ASSERT) a štúdiu CNA30021 s pacientmi bez predchádzajúcej terapie, údaje o genotype sa získali iba v podskupine pacientov pri skríningu alebo pri zaradení do štúdie, ako aj u tých pacientov, ktorí spĺňali kritériá pre virologické zlyhanie. Čiastočné údaje od podskupiny pacientov, ktoré sú k dispozícii zo štúdie CNA30021, sú uvedené v nasledujúcej tabuľke, ale musia sa interpretovať obozretne. Skóre citlivosti na liečivo sa priradilo ku genotypu vírusu každého pacienta s uplatnením algoritmu ANRS 2009 pre genotypovú rezistenciu HIV-1 na liečivo. V prípade citlivosti na liečivo v režime sa danému liečivu priradilo skóre „1“ a v prípade, že sa podľa algoritmu ANRS predpovedala rezistencia na liečivo sa daným liečivám priradila hodnota „0“.

**Podiel pacientov v štúdiu CNA30021 s < 50 kópiami/ml v 48. týždni podľa skóre genotypovej citlivosti pri OBT a počtu východiskových mutácií**

	ABC jedenkrát denne + 3TC jedenkrát denne + EFV jedenkrát denne (N = 384) Počet východiskových mutácií <sup>1</sup>				ABC dvakrát denne + 3TC jedenkrát denne + EFV jedenkrát denne (N = 386)
	Všetci pacienti	0-1	2-5	6+	Všetci pacienti
Skóre genotypovej citlivosti pri OBT					
≤ 2	2/6 (33 %)	2/6 (33 %)	0	0	3/6 (50 %)
> 2	58/119 (49 %)	57/119 (48 %)	1/119 (< 1 %)	0	57/114 (50 %)
<b>Všetci pacienti</b>	60/125 (48 %)	59/125 (47 %)	1/125 (< 1 %)	0	60/120 (50 %)

<sup>1</sup> Hlavné, podľa IAS-USA (december 2009) definované mutácie spojené s rezistenciou na abakavir alebo lamivudín

## *Pediatrická populácia*

V rámci randomizovanej, multicentrickej, kontrolovanej štúdie s HIV-infikovanými pediatrickými pacientmi sa uskutočnilo porovnanie schémy zahŕňajúcej abakavir a lamivudín v dávke podávanej jedenkrát denne oproti dávke podávanej dvakrát denne. Do štúdie ARROW (COL105677) bolo zaradených 1 206 pediatrických pacientov vo veku od 3 mesiacov do 17 rokov, ktorým sa podávala dávka stanovená podľa odporúčania na dávkovanie podľa skupín založených na telesnej hmotnosti, ktoré sú uvedené v smerniciach pre liečbu vydaných Svetovou zdravotníckou organizáciou (Antiretrovírusová liečba HIV infekcie u dojčiat a detí, 2006). Po 36 týždňoch liečby s použitím schémy s dávkou abakaviru a lamivudínu podávanou dvakrát denne bolo 669 vhodných osôb randomizovaných tak, aby buď pokračovali v užívaní abakaviru a lamivudínu dvakrát denne, alebo prešli na užívanie abakaviru a lamivudínu jedenkrát denne počas aspoň ďalších 96 týždňov. V rámci tejto populácie sa 104 pacientom, ktorí vážili aspoň 25 kg, podávalo 600 mg abakaviru a 300 mg lamivudín vo forme Kivexy jedenkrát denne, s mediánom dĺžky trvania expozície 596 dní.

U 669 osôb randomizovaných v tejto štúdii (vo veku od 12 mesiacov do  $\leq$  17 rokov) sa preukázalo, že skupina, v ktorej sa dávka abakaviru/lamivudínu podávala jedenkrát denne, bola noninferiorna v porovnaní so skupinou, v ktorej sa dávka podávala dvakrát denne, čo sa zistilo podľa vopred stanovenej hranice noninferiority -12 %, a to v zmysle primárneho cieľového ukazovateľa, ktorým bolo dosiahnutie  $< 80$  kópií/ml v 48. týždni ako aj v 96. týždni (sekundárny cieľový ukazovateľ), a v zmysle všetkých ďalších sledovaných prahových hodnôt ( $< 200$  kópií/ml,  $< 400$  kópií/ml,  $< 1 000$  kópií/ml), ktoré ešte stále spadali pod uvedenú hranicu noninferiority. Analýzy podskupín overujúce heterogenitu liečebného účinku pri dávke podávanej jedenkrát denne oproti dávke podávanej dvakrát denne nepreukázali významný vplyv pohlavia, veku alebo vírusovej záťaže v čase randomizácie. Závety podporili noninferioritu bez ohľadu na metódu analýzy.

U 104 pacientov liečených Kivexou, vrátane pacientov vážiacich medzi 40 kg a 25 kg, sa dosiahla podobná vírusová supresia.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Dokázalo sa, že tableta s fixnou kombinovanou dávkou abakaviru/lamivudínu (FDC) je bioekvivalentná abakaviru a lamivudínu podávaným jednotlivo. Potvrdila to bioekvivalenčná štúdia jednorazovej dávky s trojramennou skríženou terapiou (tzv. "crossover") na zdravých dobrovoľníkoch ( $n = 30$ ) skúmajúca FDC (nalačno) oproti 2 x 300 mg tabletám abakaviru plus 2 x 150 mg tabletám lamivudínu (nalačno) oproti FDC podávanej s jedlom s vysokým obsahom tuku. Pri podávaní v stave nalačno nebol žiadny významný rozdiel v rozsahu absorpcie meranej pomocou plochy pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času (AUC) a maximálnej koncentrácie ( $C_{max}$ ) každej zložky. Žiadny klinicky významný vplyv potravy nebol pozorovaný ani medzi podaním FDC v stave nalačno alebo s jedlom. Tieto výsledky svedčia o tom, že FDC sa môže užívať s jedlom alebo nalačno. Farmakokinetické vlastnosti lamivudínu a abakaviru sú popísané nižšie.

### Absorpcia

Abakavir a lamivudín sa po perorálnom podaní rýchlo a dobre vstrebávajú z tráviaceho traktu. Absolútna biologická dostupnosť po perorálnom podaní u dospelých je okolo 83 % u abakaviru, 80 - 85 % u lamivudínu. Priemerný čas do dosiahnutia maximálnych sérových koncentrácií ( $t_{max}$ ) je okolo 1,5 hodiny u abakaviru a 1,0 hodina u lamivudínu. Po jednorazovej dávke 600 mg abakaviru je priemerné (CV)  $C_{max}$  4,26  $\mu\text{g/ml}$  (28 %) a priemerná (CV)  $AUC_{\infty}$  je 11,95  $\mu\text{g.h/ml}$  (21 %). Po podaní opakovanej perorálnej dávky lamivudínu 300 mg jedenkrát denne počas siedmich dní je priemerné (CV)  $C_{max}$  v ustálenom stave 2,04  $\mu\text{g/ml}$  (26 %) a priemerná (CV)  $AUC_{24}$  je 8,87  $\mu\text{g.h/ml}$  (21 %).

## Distribúcia

V štúdiách s intravenóznym podaním boli zistené tieto priemerné hodnoty zdanlivého distribučného objemu: u abakaviru 0,8 l/kg a u lamivudínu 1,3 l/kg. Štúdie väzby na plazmatické bielkoviny *in vitro* svedčia o tom, že abakavir sa viaže na ľudské plazmatické bielkoviny v terapeutických koncentráciách v malej až strednej miere (~49 %). V terapeutickom rozsahu dávkovania lamivudínu je jeho farmakokinetika lineárna a väzba na plazmatické bielkoviny *in vitro* je obmedzená (< 36 %). To naznačuje malú pravdepodobnosť liekových interakcií mechanizmom vytesňovania väzby na plazmatické bielkoviny.

Údaje svedčia o prieniku abakaviru a lamivudínu do centrálneho nervového systému (CNS) a mozgovomiechového moku (CSL). Štúdie s abakavirom ukazujú, že pomer AUC v CSF a plazme je medzi 30 až 44 %. Pozorované hodnoty vrcholových plazmatických koncentrácií sú 9-krát vyššie než  $IC_{50}$  pre abakavir 0,08 µg/ml alebo 0,26 µM, keď sa abakavir podáva v dávke 600 mg dvakrát denne. Priemerný pomer koncentrácií CSL/sérum 2 - 4 hodiny po perorálnom podaní bol u lamivudínu približne 12 %. Presný prienik lamivudínu do CNS a jeho vzťah ku klinickým účinkom nie je známy.

## Biotransformácia

Abakavir sa metabolizuje predovšetkým v pečeni. Obličkami sa v nezmenenej forme vylučujú približne 2 % podanej dávky. Hlavnými cestami metabolizácie u človeka je metabolizácia alkoholdehydrogenázou, pri ktorej vzniká 5'-karboxylová kyselina a glukuronidácia, pri ktorej vzniká 5'-glukuronid, pričom tieto metabolity tvoria 66 % podanej dávky. Tieto metabolity sú vylučované močom.

Pri lamivudíne je metabolizmus len málo významný mechanizmus eliminácie. Lamivudín sa vylučuje predovšetkým obličkami v nezmenenej forme. Pravdepodobnosť metabolických interakcií lamivudínu a iných liečiv je vzhľadom na nízky metabolizmus v pečeni (5 - 10 %) malá.

## Eliminácia

Priemerný polčas eliminácie abakaviru je asi 1,5 hodiny. Po opakovanom perorálnom podávaní 300 mg abakaviru dvakrát denne nedochádza k významnejšej kumulácii abakaviru. Abakavir sa eliminuje hepatálnym metabolizmom a metabolity sa následne vylučujú predovšetkým močom. Metabolity a nezmenený abakavir tvoria v moči 83 % podanej dávky. Zvyšok sa vylučuje stolicou.

Pozorovaný polčas eliminácie lamivudínu je 5 až 7 hodín. Priemerný systémový klírens lamivudínu je približne 0,32 l/h/kg s prevahou vylučovania obličkami (> 70 %) pomocou organického kationového transportného systému. Štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek ukazujú, že vylučovanie lamivudínu je ovplyvnené renálnou dysfunkciou. Kivexu sa neodporúča používať u pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min, nakoľko nie je možné vykonať potrebnú úpravu dávky (pozri časť 4.2).

## Intracelulárna farmakokinetika

V štúdií na 20 HIV-infikovaných pacientoch užívajúcich abakavir 300 mg dvakrát denne, len s jedinou 300 mg dávkou užitou pred 24-hodinovou dobou odberu vzoriek, bol geometrický priemerný terminálny intracelulárny polčas karboviru-TP v ustálenom stave 20,6 hodiny oproti geometrickému priemernému plazmatickému polčasu abakaviru v tejto štúdií rovnajúcemu sa 2,6 hodiny. V štúdií so skríženou terapiou u 27 HIV-infikovaných pacientov bola expozícia intracelulárnemu karboviru-TP vyššia pri abakavire 600 mg v režime jedenkrát denne ( $AUC_{24,ss} + 32 \%$ ,  $C_{max24,ss} + 99 \%$  a  $C_{trough} + 18 \%$ ) oproti abakaviru 300 mg v režime dvakrát denne. U pacientov užívajúcich lamivudín 300 mg jedenkrát denne bol terminálny plazmatický intracelulárny polčas lamivudínu-TP predĺžený na 16 - 19 hodín oproti plazmatickému polčasu lamivudínu rovnajúcemu sa 5 - 7 hodinám. V štúdií so skríženou terapiou u 60 zdravých dobrovoľníkov boli farmakokinetické parametre intracelulárneho lamivudínu-TP podobné ( $AUC_{24,ss}$  and  $C_{max24,ss}$ ) alebo nižšie ( $C_{trough} - 24 \%$ ) pri lamivudíne 300 mg v režime jedenkrát denne oproti lamivudínu 150 mg v režime dvakrát denne. Celkovo tieto údaje



podporujú použitie lamivudínu 300 mg a abakaviru 600 mg jedenkrát denne v liečbe HIV-infikovaných pacientov. Účinnosť a bezpečnosť tejto kombinácie podávanej jedenkrát denne bola okrem toho potvrdená v pivotnej klinickej štúdií (CNA30021 - Pozri Klinické skúsenosti).

### Špeciálne skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie pečene*

Farmakokinetické údaje sa získali osobitne pre abakavir a lamivudín.

Abakavir sa metabolizuje predovšetkým v pečeni. Farmakokinetika abakaviru bola študovaná u pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (skóre 5 - 6 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie), ktorým bola podaná jednorazová 600 mg dávka; medián (rozmedzie) hodnoty AUC bol 24,1 (10,4 až 54,8) ug.h/ml. Výsledky ukazujú priemerný (90 % IS) 1,89-násobný [1,32; 2,70] vzostup AUC abakaviru a 1,58-násobné [1,22; 2,04] predĺženie polčasu eliminácie. U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene nie je možné stanoviť definitívne odporúčanie na redukciu dávky z dôvodu značnej variability expozície abakaviru.

Údaje získané od pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene ukazujú, že farmakokinetika lamivudínu nie je významne ovplyvnená hepatálnou dysfunkciou.

Na základe údajov získaných o abakavire sa Kivexa neodporúča používať u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Farmakokinetické údaje boli získané pre lamivudín a abakavir podávané jednotlivo. Abakavir sa metabolizuje predovšetkým v pečeni, pričom močom sa v nezmenenej forme vylučujú približne 2 % abakaviru. Farmakokinetika abakaviru u pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek je podobná ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Štúdie s lamivudínom ukazujú, že plazmatické koncentrácie (AUC) sú u pacientov s renálnou dysfunkciou zvýšené z dôvodu zníženého klírensu. Kivexu sa neodporúča používať u pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min, nakoľko nie je možné vykonať potrebnú úpravu dávky.

#### *Starší pacienti*

V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje u pacientov starších ako 65 rokov.

#### *Deti*

U detí sa abakavir podávaný v perorálnych liekových formách dobre a rýchlo absorbuje. Pediatrické farmakokinetické štúdie preukázali, že pri dávke podávanej jedenkrát denne sa dosahuje rovnaká hodnota AUC<sub>24</sub> ako pri dávke podávanej dvakrát denne, keď sa podáva rovnaká celková denná dávka, čo platí pre perorálny roztok aj tablety.

Absolútna biologická dostupnosť lamivudínu (približne 58 až 66 %) bola nižšia a premenlivejšia u pediatrických pacientov mladších ako 12 rokov. Pediatrické farmakokinetické štúdie s tabletami však preukázali, že pri dávke podávanej jedenkrát denne sa dosahuje rovnaká hodnota AUC<sub>24</sub> ako pri dávke podávanej dvakrát denne, keď sa podáva rovnaká celková denná dávka.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

S výnimkou negatívneho mikronukleárneho testu *in vivo* na potkanoch, údaje o účinkoch kombinácie abakaviru a lamivudínu u zvierat nie sú k dispozícii.

## Mutagenita a karcinogenita

V testoch na baktériách nebol abakavir ani lamivudín mutagénny, ale v súlade s ostatnými nukleozidovými analógmi, inhibujú bunkovú DNA replikáciu v *in vitro* testoch na živočíšnych bunkách, ako napr. pri lymfómových bunkách myší. Výsledky mikronukleárneho testu *in vivo* na potkanoch s kombináciou abakaviru a lamivudínu boli negatívne.

Genotoxicita lamivudínu nebola *in vivo* pozorovaná ani pri plazmatických koncentráciách 40- až 50-násobne prevyšujúcich klinické plazmatické koncentrácie. Abakavir vo vysokých testovaných koncentráciách má slabý potenciál pre poškodenie chromozómov *in vivo* a *in vitro*.

Karcinogénny potenciál kombinácie abakaviru a lamivudínu nebol testovaný. Perorálne podávaný lamivudín v dlhodobých štúdiách karcinogenity u potkanov a myší neukázal karcinogénny potenciál. Štúdie karcinogenity, v ktorých bol abakavir perorálne podávaný myšiam a potkanom, dokázali zvýšený výskyt zhubných a nezhubných nádorov. Zhubné nádory sa vyskytovali v predkožkovej žľaze samcov a v klitorisovej žľaze samíc u oboch druhov a u potkanov v štítnej žľaze samcov a v pečeni, močovom mechúri, lymfatických uzlinách a podkoží samíc.

Väčšina týchto nádorov sa vyskytla pri najvyššej dávke abakaviru 330 mg/kg/deň u myší a 600 mg/kg/deň u potkanov. Výnimkou bol nádor predkožkovej žľazy, ktorý sa vyskytol pri dávke 110 mg/kg u myší. Systémová expozícia na úrovni, pri ktorej nemal abakavir žiadny účinok, bola u myší a potkanov 3- a 7-násobne vyššia ako bola systémová expozícia počas terapie u človeka. Zatiaľ čo klinický význam týchto poznatkov nie je známy, tieto údaje naznačujú, že potenciálny klinický prínos prevažuje nad rizikom karcinogenity u človeka.

## Toxicita po opakovanej dávke

V toxikologických štúdiách sa pri liečbe abakavirom zvyšovala hmotnosť pečene u potkanov a u opíc. Klinický význam týchto údajov nie je známy. Neexistujú žiadne dôkazy o hepatotoxicite abakaviru, ktorá by vyplývala z klinických štúdií. Navyše autoindukcia metabolizmu abakaviru alebo indukcia metabolizmu ostatných liečiv metabolizovaných pečeňou nebola u človeka pozorovaná.

Po dvojročnom podávaní abakaviru bola v srdci myší a potkanov pozorovaná mierna degenerácia myokardu. Systémové expozície boli ekvivalentné 7- až 24-násobnej očakávanej systémovej expozícii u ľudí. Klinická relevancia tohto zistenia nebola stanovená.

## Reprodukčná toxikológia

V štúdiách reprodukčnej toxicity na zvieratách bol dokázaný prechod lamivudínu a abakaviru placentou.

V štúdiách na zvieratách nebol lamivudín teratogénny, štúdie však poukázali na zvýšenie počtu včasnej embryonálnej smrti u králikov v relatívne nízkych systémových expozíciách, porovnateľných k tým, ktoré sa dosahujú u ľudí. Podobný účinok sa nepozoroval u potkanov, ani pri veľmi vysokých systémových expozíciách.

U abakaviru bola pozorovaná embryonálna a fetálna toxicita u potkanov, nie však u králikov. Tieto zistenia zahŕňajú zníženú fetálnu telesnú hmotnosť, fetálny edém a nárast v zmenách/malformáciách skeletu, včasných intrauterinných úmrtí a mŕtvo narodených. Z titulu tejto embryofetálnej toxicity nie je možné vyvodiť záver o teratogénnom potenciáli abakaviru.

Štúdia fertility u potkanov dokázala, že abakavir a lamivudín nemajú žiadny vplyv na samčiu alebo samičiu fertilitu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

magnéziumstearát  
mikrokryštalická celulóza  
sodná soľ karboxymetylškrobu

#### Film tablety

Oranžová Opadry YS-1-13065-A obsahujúca:  
hypromelózu  
oxid titaničitý  
makrogol 400  
polysorbát 80  
oranžová žltá FCF (E110)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

30 tabliet v nepriehľadných bielych (PVC/PVDC-hliník/papier) blistroch bezpečných pred deťmi.  
Multibalenia obsahujúce 90 (3 balenia po 30) tabliet v nepriehľadných bielych (PVC/PVDC-hliník/papier) blistroch bezpečných pred deťmi.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Holandsko

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 17. decembra 2004

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. novembra 2014

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

## B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

## D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom pláne riadenia rizík predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný plán riadenia rizík je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) sa zhoduje s dátumom aktualizácie plánu riadenia rizík (RMP), môžu sa predložiť súčasne.

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

**EÚ RMP pre lieky (Ziagen, Kivexa a Trizivir) obsahujúce abakavir (ABC) zahŕňa nasledujúci plán minimalizácie rizika v súvislosti s reakciou z precitlivenosti (HSR) na abakavir, ktorá je významným identifikovaným rizikom:**

<b>Bezpečnostný problém</b>	<b>Precitlivenosť na ABC (vrátane rizika zníženej klinickej bdlosti voči HSR na ABC po vyšetrení na prítomnosť alely HLA-B*5701).</b>
<b>Rutinné činnosti zamerané na minimalizáciu rizika</b>	EÚ SPC poskytuje podrobné informácie a odporúčania týkajúce sa HSR na ABC

<b>Bezpečnostný problém</b>	<b>Precitlivosť na ABC (vrátane rizika zníženej klinickej bdelosti voči HSR na ABC po vyšetrení na prítomnosť alely HLA-B*5701).</b>
<b>Dodatočná činnosť zameraná na minimalizáciu rizika</b>	<b>Cieľ a zdôvodnenie:</b> Zvýšiť porozumenie HSR na ABC a povedomie o nej.
	<b>Navrhované kroky:</b> Poskytnutie aktualizovaných edukačných materiálov týkajúcich sa HSR na ABC zdravotníckym pracovníkom v krajinách, v ktorých má MAH udelené rozhodnutie o registrácii liekov s obsahom ABC.
	<b>Kritériá, ktoré sa majú použiť na overenie úspešnosti navrhovanej činnosti zameranej na minimalizáciu rizika:</b> MAH bude prostredníctvom kontrol sledovať zavedenie edukačného programu.
	<b>Navrhovaná doba posudzovania:</b> Materiály budú posudzované každoročne.

Edukačný program týkajúci sa HSR na ABC je zavedený od prvého schválenia ABC vo forme lieku s jedným liečivom, ZIAGENU (december 1998 v USA, júl 1999 v EÚ).

**Kľúčové prvky zahrnuté v edukačnom materiáli** s cieľom zvýšiť porozumenie HSR na ABC a povedomie o nej a rozšíriť informácie, ktoré už sú obsiahnuté v aktuálne schválenom EÚ SPC:

### 1. Diagnostikovanie reakcie z precitlivosťou na abakavir

**Hlavné príznaky súvisiace s HSR na ABC** sú horúčka (~80 %), vyrážka (~70 %), gastrointestinálne príznaky (> 50 %), akými sú nauzea, bolesť brucha, vracanie a hnačka, celková malátnosť a bolesť hlavy (~50 %) a ďalšie príznaky (~30 %), akými sú respiračné, mukotické a muskuloskeletárne príznaky.

**Na základe uvedeného sa pacientom odporúča, aby sa ihneď skontaktovali so svojím lekárom, ktorý rozhodne, či majú abakavir prestať užívať:**

- ak sa u nich objaví kožná vyrážka; ALEBO
- ak sa u nich vyskytne 1 alebo viac príznakov minimálne z 2 nasledujúcich skupín:
  - horúčka
  - namáhavé dýchanie, bolesť hrdla alebo kašeľ
  - nauzea alebo vracanie alebo hnačka alebo bolesť brucha
  - silná únava alebo ubolenosť alebo celkový pocit choroby

### 2. Farmakogenetické testovanie

Alela HLA-B\*5701 je jediným identifikovaným farmakogenetickým markerom, ktorý je konzistentne spájaný s klinickou diagnózou reakcie HSR na ABC. Niektorí pacienti so suspektnou reakciou z precitlivosťou na ABC však nemusia mať alelu HLA-B\*5701.

Pred začiatkom liečby abakavirom musia lekári vykonať vyšetrenie na prítomnosť alely HLA-B\*5701. Stav HLA-B\*5701 sa musí vždy zdokumentovať a vysvetliť pacientovi pred začiatkom liečby. Klinická diagnóza suspektnosti precitlivosťou na ABC zostáva východiskom pre klinické rozhodovanie. Vyšetrenie na prítomnosť alely HLA-B\*5701 z dôvodu rizika precitlivosťou na ABC nesmie u jedincov liečených ABC nikdy nahrádzať náležitú klinickú bdelosť a starostlivosť o pacientov. Ak precitlivosť na ABC z klinického hľadiska nie je možné vylúčiť, liečba ABC sa musí natrvalo ukončiť a nesmie sa opätovne začať, bez ohľadu na výsledky vyšetrenia na prítomnosť alely HLA-B\*5701. Vyšetrenie sa tiež odporúča pred opätovným začatím liečby abakavirom u pacientov s neznámym HLA-B\*5701 stavom, ktorí predtým tolerovali abakavir.

### **3. Liečba HSR na ABC**

Pacienti, u ktorých sa diagnostikuje reakcia z precitlivenosti, musia liečbu abakavirom ihneď ukončiť, a to bez ohľadu na stav HLA-B\*5701. Príznaky sa môžu objaviť kedykoľvek počas liečby ABC, ale zvyčajne sa objavia počas prvých 6 týždňov liečby. Oddialenie ukončenia liečby abakavirom po vzniku precitlivenosti môže mať za následok okamžitú a život ohrozujúcu reakciu. Po ukončení liečby abakavirom sa príznaky reakcie majú liečiť v súlade s lokálnymi štandardnými liečebnými postupmi. Opätovné nasadenie ABC môže viesť k rýchlejšej a závažnejšej reakcii, ktorá môže byť smrteľná, a preto je opätovné nasadenie ABC kontraindikované.

### **4. Štúdie prípadov precitlivenosti**

Edukačný materiál zahŕňa 3 modelové prípadové štúdie s cieľom preukázať rôzne klinické scenáre a ich liečbu.



### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**PAPIEROVÁ ŠKATUĽKA PRE BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Kivexa 600 mg/300 mg filmom obalené tablety  
abakavir/lamivudín

**2. LIEČIVÁ**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg abakaviru (vo forme sulfátu) a 300 mg lamivudínu

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje oranžovú žltú (E110), ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

Oddeľte priloženú pohotovostnú kartu, obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti

UPOZORNENIE! V prípade akýchkoľvek príznakov, ktoré svedčia o reakciách z precitlivenosti,  
OKAMŽITE kontaktujte vášho lekára

“Tu potiahnite”

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajújte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Holandsko

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

EU/1/04/298/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

kivexa

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**Štítok na vonkajšom obale s 90 tabletami (3 balenia po 30 filmom obalených tabliet) (s blue boxom) zabalené do priehľadnej fólie z umelej hmoty**

**1. NÁZOV LIEKU**

Kivexa 600 mg/300 mg filmom obalené tablety  
abakavir/lamivudín

**2. LIEČIVÁ**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg abakaviru (vo forme sulfátu) a 300 mg lamivudínu

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

Obsahuje oranžovú žltú (E110), ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Multibalenie obsahujúce 90 ( 3 balenia po 30) filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

UPOZORNENIE! V prípade akýchkoľvek príznakov, ktoré svedčia o reakciách z precitlivosti, OKAMŽITE kontaktujte vášho lekára

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Holandsko

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

EU/1/04/298/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**Multibalenia po 90 tabliet (3 balenia po 30 filmom obalených tabliet) – bez blue boxu  
PAPIEROVÁ ŠKATUEKA PRE BLISTER  
30 TABLIET**

### 1. NÁZOV LIEKU

Kivexa 600 mg/300 mg filmom obalené tablety  
abakavir/lamivudín

### 2. LIEČIVÁ

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mg abakaviru (vo forme sulfátu) a 300 mg lamivudínu

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje oranžovú žltú (E110), ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet  
Súčasť multibalenia, nemá sa predávať osobitne

### 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Oddeľte priloženú pohotovostnú kartu, obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti

UPOZORNENIE! V prípade akýchkoľvek príznakov, ktoré svedčia o reakciách z precitlivenosti, OKAMŽITE kontaktujte vášho lekára

“Tu potiahnite”

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajújte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Holandsko

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

kivexa

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**1. NÁZOV LIEKU**

Kivexa 600 mg/300 mg tablety.  
abakavir/lamivudín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

ViiV Healthcare BV

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## TEXT NA POHOTOVOSTNEJ KARTE KIVEXA TABLET

### STRANA 1

<p><b>DÔLEŽITÉ - POHOTOVOSTNÁ KARTA</b> <b>Kivexa (abakavir / lamivudín) tablety</b> <b>Noste túto kartu vždy pri sebe</b></p>
--

Pretože Kivexa obsahuje abakavir, u niektorých pacientov užívajúcich Kivexu sa môže rozvinúť reakcia z precitlivivosti (závažná alergická reakcia), ktorá **môže ohrozovať život** v prípade, že sa v liečbe Kivexou pokračuje. **OKAMŽITE KONTAKTUJTE VÁŠHO LEKÁRA, ktorý vám poradí, či máte Kivexu prestať užívať:**

- 1) **ak ste dostali kožné vyrážky ALEBO**
- 2) **ak ste dostali jeden alebo viac príznakov z najmenej DVOCH nasledujúcich skupín**
  - horúčka
  - dýchavičnosť, bolesť hrdla alebo kašeľ
  - nevoľnosť alebo vracanie alebo hnačka alebo bolesť brucha
  - ťažká únava alebo bolesti alebo celkový pocit choroby

Ak ste prestali užívať Kivexu kvôli tejto reakcii, **UŽ NIKDY NESMIETE ZNOVU UŽIŤ** Kivexu alebo iný liek obsahujúci abakavir (napr. Ziagen, Triumeq alebo Trizivir), pretože v **priebehu niekoľkých hodín** môže u vás dôjsť k zníženiu krvného tlaku ohrozujúcemu život alebo k úmrtiu.

**(pozri druhú stranu karty)**

### STRANA 2

Ak si myslíte, že máte reakciu z precitlivivosti na Kivexu, okamžite musíte kontaktovať vášho lekára. Sem napíšte kontaktné údaje vášho lekára:

Lekár:..... Tel.:.....

**Ak váš lekár nie je dostupný, musíte súrne vyhľadať náhradnú lekársku pomoc (napr. pohotovosť najbližšej nemocnice).**

Ak máte všeobecné otázky k informáciám o Kivexe, kontaktujte [tu bude uvedený názov miestnej spoločnosti a jej telefónne číslo]

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Kivexa 600 mg/300 mg filmom obalené tablety abakavir/lamivudín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### **DÔLEŽITÉ - Reakcie z precitlivenosti**

**Kivexa obsahuje abakavir** (ktorý je tiež účinnou látkou v **Trizivire, Triumeqe a Ziagene**).

U niektorých ľudí, ktorí užívajú abakavir, môže vzniknúť **reakcia z precitlivenosti** (závažná alergická reakcia), ktorá môže ohrozovať ich život, ak v užívaní liekov obsahujúcich abakavir pokračujú.

**Musíte si pozorne prečítať celú informáciu pod názvom „Reakcie z precitlivenosti“, ktorá je uvedená v rámečku v časti 4.**

Balenie Kivexy obsahuje **pohotovostnú kartu**, ktorá upozorňuje vás a zdravotníckych pracovníkov na precitlivenosť na abakavir. **Oddel'te túto kartu a majte ju vždy pri sebe.**

#### **V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Kivexa a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Kivexu
3. Ako užívať Kivexu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Kivexu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Kivexa a na čo sa používa**

**Kivexa sa používa na liečbu infekcie HIV (vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti) u dospelých, dospievajúcich a detí vážiacich aspoň 25 kg.**

Kivexa obsahuje dve účinné látky, ktoré sa používajú na liečbu infekcie HIV: abakavir a lamivudín. Patria do skupiny antiretrovírusových liekov označovaných ako *nukleozidové analógy inhibítorov reverznej transkriptázy (NRTI)*.

Kivexa infekciu HIV úplne nevylieči; znižuje množstvo vírusu v tele a udržiava ho na nízkej úrovni. Taktiež zvyšuje počet CD4 buniek v krvi. CD4 bunky sú typom bielych krviniek, ktoré sú pre telo dôležité tým, že mu pomáhajú prekonať infekciu.

Na liečbu Kivexou nereaguje každá osoba rovnako. Váš lekár bude kontrolovať účinnosť vašej liečby.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Kivexu

### Neužívajte Kivexu:

- ak ste **alergický** na abakavir (alebo na ktorýkoľvek iný liek obsahujúci abakavir - napr. na **Trizivir**, **Triumeq** alebo **Ziagen**), lamivudín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)

**Pozorne si prečítajte celú informáciu o reakciách z precitlivenosti v časti 4.**

Ak sa domnievate, že sa vás to týka, **poradte sa so svojím lekárom. Neužívajte Kivexu.**

### Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Kivexy

Niektorí ľudia, ktorí užívajú Kivexu alebo iné kombinované lieky proti infekcii HIV, sú vystavení vyššiemu riziku vzniku závažných vedľajších účinkov. Musíte si byť vedomý dodatočných rizík:

- ak máte **stredne závažné alebo závažné ochorenie pečene**
- ak ste v minulosti prekonali **ochorenie pečene**, vrátane hepatitídy B alebo C (ak máte infekciu vyvolanú vírusom hepatitídy B, neprestávajte Kivexu užívať bez odporúčania svojho lekára, keďže hepatitída by sa vám mohla vrátiť)
- ak trpíte závažnou **nadváhou** (najmä ak ste žena)
- ak máte **problémy s obličkami**  
**Ak sa vás ktorékoľvek z tohto týka, porozprávajte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať Kivexu.** Počas užívania vášho lieku môžete potrebovať dodatočné vyšetrenia, vrátane krvných vyšetrení. **Pre ďalšie informácie pozri časť 4.**

### Reakcie z precitlivenosti na abakavir

**Reakcia z precitlivenosti** (závažná alergická reakcia) môže vzniknúť dokonca aj u pacientov, ktorí nemajú gén HLA-B\*5701.

**Pozorne si prečítajte celú informáciu o reakciách z precitlivenosti v časti 4 tejto písomnej informácie.**

### Riziko srdcového záchvatu

Nedá sa vylúčiť, že užívanie abakaviru môže súvisieť so zvýšeným rizikom srdcového záchvatu.

**Oznámte to svojmu lekárovi**, ak máte problémy so srdcom, fajčíte alebo trpíte ochoreniami, ktoré zvyšujú riziko ochorenia srdca, akými je vysoký krvný tlak alebo cukrovka. Neprestávajte užívať Kivexu, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

### Dávajte si pozor na významné príznaky

U niektorých ľudí, ktorí užívajú lieky proti infekcii HIV, môžu vzniknúť ďalšie ochorenia, ktoré môžu byť závažné. Potrebujete poznať významné prejavy a príznaky, aby ste si na ne mohli dávať pozor počas užívania Kivexy.

**Prečítajte si informáciu „Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV“ v časti 4 tejto písomnej informácie.**

### Chráňte iných ľudí

Infekcia HIV sa prenáša pohlavným stykom s osobou nakazenou touto infekciou alebo sa prenáša nakazenou krvou (napríklad pri použití rovnakých ihl). Infekciu HIV môžete preniesť napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovírusová liečba toto riziko znižuje. Porozprávajte sa so svojím lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí.

### Iné lieky a Kivexa

**Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate ešte iné lieky** alebo ak ste nejaké lieky užívali v poslednom čase, vrátane liekov rastlinného pôvodu alebo iných liekov, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu.

Ak počas užívania Kivexy začnete užívať nový liek, nezabudnite to povedať svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

### **Spolu s Kivexou sa nemajú užívať tieto lieky:**

- emtricitabín, na liečbu **infekcie HIV**
- ďalšie lieky obsahujúce lamivudín, na liečbu **infekcie HIV** alebo **infekcie vírusom hepatitídy B**
- vysoké dávky **trimetoprimu/sulfametoxazolu**, čo je antibiotikum
- kladribín, na liečbu **vlasatobunkovej leukémie**.

Ak sa liečite ktorýmkoľvek z týchto liekov, **povedzte to svojmu lekárovi**.

### **Niektoré lieky sa môžu s Kivexou vzájomne ovplyvňovať**

Medzi ne patria:

- **fentyoín**, na liečbu **epilepsie**.  
Ak užívate fentyoín, **povedzte to svojmu lekárovi**. Váš lekár vás počas užívania Kivexy možno bude musieť kontrolovať.
- **metadón**, ktorý sa používa ako **náhrada heroínu**. Abakavir zvyšuje rýchlosť, ktorou sa metadón vylučuje z tela. Ak užívate metadón, budú vás vyšetrovať kvôli abstinenčným príznakom. Môžete potrebovať zmenu dávky metadónu.  
Ak užívate metadón, **povedzte to svojmu lekárovi**.
- lieky (väčšinou tekuté) obsahujúce **sorbitol a iné cukrové alkoholy** (napríklad xylitol, manitol, laktitol alebo maltitol), ak sa užívajú pravidelne.  
Ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**.

### **Tehotenstvo**

**Neodporúča sa užívať Kivexu počas tehotenstva.** Kivexa a podobné lieky môžu spôsobiť vedľajšie účinky u nenarodených detí (plodov). Ak ste Kivexu užívali počas tehotenstva, váš lekár môže požadovať pravidelné krvné testy a ďalšie diagnostické testy na sledovanie vývoja vášho dieťaťa. U detí, ktorých matky počas tehotenstva užívali NRTIs, prínos z ochrany proti HIV prevážil riziko vedľajších účinkov.

### **Dojčenie**

**Ženy, ktoré sú HIV-pozitívne nesmú dojčiť**, pretože infekcia HIV sa môže cez materské mlieko preniesť na dieťa. Malé množstvo zložiek obsiahnutých v Kivexe môže tiež prejsť do vášho materského mlieka.

Ak dojčíte alebo ak uvažujete o dojčení:

**Bezodkladne sa porozprávajte so svojím lekárom.**

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Kivexa môže spôsobiť vedľajšie účinky, ktoré by mohli ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

**Porozprávajte sa so svojím lekárom** o vašej schopnosti viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje počas užívania Kivexy.

### **Dôležité informácie o niektorých zložkách Kivexy**

Kivexa obsahuje farbivo nazývané oranžová žltá (E110), ktorá u niektorých ľudí môže spôsobiť alergické reakcie.

### 3. Ako užívať Kivexu

**Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár.** Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

**Odporúčaná dávka Kivexy pre dospelých, dospievajúcich a deti vážiace 25 kg alebo viac je jedna tableta jedenkrát denne.**

Tablety prehltnite vcelku a zapite malým množstvom vody. Kivexa sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

#### **Zostaňte v pravidelnom kontakte so svojim lekárom**

Kivexa pomáha udržiavať vaše ochorenie pod kontrolou. Musíte ju užívať každý deň, aby ste zabránili zhoršeniu ochorenia. Napriek tomu u vás môžu vzniknúť ďalšie infekcie a ochorenia súvisiace s infekciou HIV.

**Buďte v kontakte so svojim lekárom a neprestávajte užívať Kivexu,** pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

#### **Ak užijete viac Kivexy, ako máte**

Ak náhodne užijete príliš veľké množstvo Kivexy, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, alebo požiadajte o radu pohotovostné oddelenie v najbližšej nemocnici.

#### **Ak zabudnete užiť Kivexu**

Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si na to spomeniete. Potom pokračujte vo vašej liečbe tak, ako predtým.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Je dôležité užívať Kivexu pravidelne, pretože ak ju budete užívať v nepravidelných časových intervaloch, vznik reakcie z precitlivenosti môže byť u vás pravdepodobnejší.

#### **Ak ste prestali užívať Kivexu**

Ak ste prestali užívať Kivexu z akéhokoľvek dôvodu - najmä preto, lebo sa domnievate, že máte vedľajšie účinky alebo preto, lebo máte ďalšie ochorenie:

**Porozprávajte sa so svojim lekárom predtým, ako Kivexu začnete znovu užívať.** Váš lekár skontroluje, či vaše príznaky súviseli s reakciou z precitlivenosti. Ak sa lekár bude domnievať, že s ňou súviseli, **povie vám, aby ste už nikdy znovu neužili Kivexu ani žiaden iný liek obsahujúci abakavir (napr. Trizivir, Triumeq alebo Ziagen).** Je dôležité, aby ste toto odporúčanie dodržali.

Ak vám váš lekár povie, že Kivexu môžete začať znovu užívať, je možné, že vás požiada, aby ste prvé dávky užili v prostredí, v ktorom bude pre prípad potreby zabezpečená rýchla lekárska pomoc.

### 4. Možné vedľajšie účinky

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Keď sa liečite na infekciu HIV, môže byť ťažké určiť, či je príznak vedľajším účinkom Kivexy alebo ďalších užívaných liekov, alebo či je dôsledkom samotného ochorenia HIV. **Preto je veľmi dôležité, aby ste sa so svojim lekárom porozprávali o akýchkoľvek zmenách vo vašom zdraví.**

**Reakcia z precitlivenosti** (závažná alergická reakcia), popísaná v tejto písomnej informácii v rámciku pod názvom „Reakcie z precitlivenosti“ môže vzniknúť dokonca aj u pacientov, ktorí nemajú gén HLA-B\*5701. **Je veľmi dôležité, aby ste si informáciu o tejto závažnej reakcii prečítali a porozumeli jej.**

**Okrem nižšie uvedených vedľajších účinkov spojených s užívaním Kivexy** sa počas kombinovanej liečby infekcie HIV môžu objaviť ďalšie ochorenia.

Je dôležité, aby ste si prečítali informáciu uvedenú ďalej v tejto časti pod názvom „Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV“.

### **Reakcie z precitlivenosti**

**Kivexa** obsahuje **abakavir** (ktorý je tiež účinnou látkou v **Trizivire, Triumeqe a Ziagene**). Abakavir môže spôsobiť závažnú alergickú reakciu známu ako reakcia z precitlivenosti. Tieto reakcie z precitlivenosti sa častejšie pozorovali u ľudí užívajúcich lieky, ktoré obsahujú abakavir.

#### **U koho tieto reakcie vzniknú?**

U ktorejkoľvek osoby, ktorá užíva Kivexu, môže vzniknúť reakcia z precitlivenosti na abakavir, ktorá môže ohrozovať život, ak sa v užívaní abakaviru pokračuje.

Vznik tejto reakcie je u vás pravdepodobnejší, ak máte gén označovaný ako **HLA-B\*5701** (ale táto reakcia u vás môže vzniknúť aj vtedy, ak tento gén nemáte). Ak je to možné, pred predpísaním Kivexy vám urobia vyšetrenie na prítomnosť tohto génu. **Ak viete, že tento gén máte, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako užíjete Kivexu.**

Približne u 3 až 4 pacientov zo 100 pacientov liečených abakavirom v klinickom skúšaní, ktorí nemali gén HLA-B\*5701, vznikla reakcia z precitlivenosti.

#### **Aké sú príznaky?**

Najčastejšie príznaky sú:

- **horúčka** (vysoká teplota) a **kožná vyrážka**.

Ďalšie časté príznaky sú:

- nauzea (pocit nevoľnosti), vracanie, hnačka, bolesť brucha (žalúdka), silná únava.

Medzi ďalšie príznaky patria:

Bolesť kĺbov alebo svalov, opuch krku, dýchavičnosť, bolesť hrdla, kašeľ, občasné bolesti hlavy, zápal oka (konjunktivitída), vredy v ústach, nízky krvný tlak, mravčenie alebo necitlivosť rúk alebo nôh.

#### **Kedy k týmto reakciám dochádza?**

Reakcie z precitlivenosti sa môžu objaviť kedykoľvek počas liečby Kivexou, ale pravdepodobnejšie k nim dôjde počas prvých 6 týždňov liečby.

#### **Ihneď sa skontaktujte so svojím lekárom:**

- 1 ak sa u vás objaví kožná vyrážka, ALEBO**
- 2 ak sa u vás objavia príznaky minimálne z 2 nasledovných skupín:**
  - horúčka
  - dýchavičnosť, bolesť hrdla alebo kašeľ
  - nauzea alebo vracanie, hnačka alebo bolesť brucha
  - silná únava alebo ubolenosť alebo celkový pocit choroby.

**Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste Kivexu prestali užívať.**



## **Ak ste prestali užívať Kivexu**

Ak ste prestali užívať Kivexu kvôli reakcii z precitlivenosti, **už NIKDY nesmiete ZNOVU užiť Kivexu ani žiaden iný liek obsahujúci abakavir (napr. Trizivir, Triumeq alebo Ziagen)**. Ak ho znovu užijete, v priebehu niekoľkých hodín vám krvný tlak môže nebezpečne klesnúť, čo môže spôsobiť smrť.

Ak ste prestali užívať Kivexu z akéhokoľvek dôvodu - najmä preto, lebo sa domnievate, že máte vedľajšie účinky alebo preto, lebo máte ďalšie ochorenie:

**Porozprávajte sa so svojim lekárom predtým, ako Kivexu začnete znovu užívať.** Váš lekár preverí, či vaše príznaky súviseli s reakciou z precitlivenosti. Ak sa lekár bude domnievať, že s ňou súviseli, **povie vám, aby ste už nikdy znovu neužili Kivexu ani žiaden iný liek obsahujúci abakavir (napr. Trizivir, Triumeq alebo Ziagen)**. Je dôležité, aby ste toto odporúčanie dodržali.

Reakcie z precitlivenosti občas vznikli u osôb, ktoré znovu začali užívať lieky obsahujúce abakavir, ale ktoré mali pred pozastavením jeho užívania iba jeden z príznakov uvedených na pohotovostnej karte.

U pacientov, ktorí v minulosti užívali lieky obsahujúce abakavir bez toho, že by mali akékoľvek príznaky precitlivenosti, veľmi zriedkavo vznikla reakcia z precitlivenosti, keď tieto lieky začali znovu užívať.

Ak vám váš lekár povie, že Kivexu môžete začať znovu užívať, možno vás požiada, aby ste prvé dávky užili v prostredí, v ktorom bude pre prípad potreby zabezpečená rýchla lekárska pomoc.

**Ak ste precitlivený na Kivexu, vráťte všetky nepoužité tablety Kivexy vášmu lekárovi alebo lekárnikovi na bezpečné znehodnotenie.** Poradte sa o tomto so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Balenie Kivexy obsahuje **pohotovostnú kartu**, ktorá upozorňuje vás a zdravotníckych pracovníkov na reakcie z precitlivenosti. **Oddel'te túto kartu a majte ju vždy pri sebe.**

## **Časté vedľajšie účinky**

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 10** osôb:

- reakcia z precitlivenosti
- bolesť hlavy
- vracanie
- pocit nevoľnosti (*nauzea*)
- hnačka
- bolesť žalúdka
- nechutenstvo
- únava, nedostatok energie
- horúčka (vysoká teplota)
- celkový pocit choroby
- ťažkosti so spánkom (*insomnia*)
- bolesť svalov a ťažkosti so svalmi
- bolesť kĺbov
- kašeľ
- podráždený nos alebo výtok z nosa
- kožná vyrážka
- vypadávanie vlasov.

### **Menej časté vedľajšie účinky**

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 zo 100** osôb a môžu sa zistiť pri krvných vyšetreniach:

- nízky počet červených krviniek (*anémia*) alebo nízky počet bielych krviniek (*neutropénia*)
- zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov
- pokles počtu krvných buniek zodpovedných za zrážanie krvi (*trombocytopenia*).

### **Zriedkavé vedľajšie účinky**

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 1 000** osôb:

- poruchy pečene, ako sú žltacka, zväčšenie pečene alebo stukovatenie pečene, zápal pečene (*hepatitída*)
- zápal podžalúdkovej žľazy (*pankreatitída*)
- rozpad svalového tkaniva.

Zriedkavý vedľajší účinok, ktorý sa môže zistiť pri krvných vyšetreniach, je:

- zvýšenie hladiny enzýmu nazývaného *amyláza*.

### **Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky**

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 10 000** osôb:

- necitlivosť, pocit pichania a pálenia na koži (pocit mravčenia)
- pocit slabosti v končatinách
- kožná vyrážka, pri ktorej sa môžu tvoriť pľuzgiere a ktorá vyzerá ako terčiky (v strede tmavé bodky obklopené bledšou plochou s tmavým kruhom po okraji) (*multiformný erytém*)
- po celom tele rozšírená vyrážka s pľuzgiermi a odlupujúca sa koža, najmä v okolí úst, nosa, očí a pohlavných orgánov (*Stevensov-Johnsonov syndróm*) a závažnejšia forma spôsobujúca odlupovanie kože na viac než 30 % plochy tela (*toxická epidermálna nekrolýza*)
- laktátová acidóza (nadmerné množstvo kyseliny mliečnej v krvi).

**Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov, ihneď sa skontaktujte s lekárom.**

Veľmi zriedkavý vedľajší účinok, ktorý sa môže zistiť pri krvných vyšetreniach, je:

- neschopnosť kostnej drene tvoriť nové červené krvinky (*aplázia len buniek červenej krvnej zložky*).

### **Ak sa u vás prejavia vedľajšie účinky**

**Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**, ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo problémový alebo ak spozorujete akékoľvek vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

### **Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV**

Kombinovaná liečba, ako je liečba Kivexou, môže spôsobiť, že počas liečby infekcie HIV vzniknú ďalšie ochorenia.

### **Príznaky infekcie a zápalu**

#### **Znovuzplanutie predchádzajúcich infekcií**

Ľudia s pokročilou infekciou HIV (AIDS) majú oslabený imunitný systém a sú náchylnejší na vznik závažných infekcií (*oportúnnych infekcií*). Takéto infekcie mohli byť „tiché“ a nezistené oslabeným imunitným systémom predtým, ako sa liečba začala. Po začatí liečby imunitný systém zosilnie a môže napadnúť infekcie, čo môže spôsobiť príznaky infekcie alebo zápalu. Príznaky zvyčajne zahŕňajú **horúčku** a niektoré z nasledujúceho:

- bolesť hlavy
- bolesť žalúdka
- ťažkosti s dýchaním

Keď imunitný systém zosilnie, v zriedkavých prípadoch môže napadnúť aj zdravé telesné tkanivá (*autoimunitné poruchy*). Príznaky autoimunitných porúch sa môžu objaviť mnoho mesiacov po tom, ako začnete užívať liek na liečbu infekcie HIV. Príznaky môžu zahŕňať:

- palpitácie (rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca) alebo tremor (chvenie rúk)
- hyperaktivitu (nadmerný nepokoj alebo nadmernú pohyblivosť)
- slabosť začínajúcu sa v rukách a nohách a postupujúcu smerom k trupu tela

**Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek príznaky infekcie a zápalu alebo ak spozorujete ktorýkoľvek z príznakov uvedených vyššie:**

**Bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi.** Neužívajte iné lieky proti infekcii, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

### **Môžete mať problémy s kosťami**

U niektorých ľudí, u ktorých je infekcia HIV liečená kombinovanou liečbou, vznikne ochorenie nazývané *osteonekróza*. Pri tomto ochorení dochádza k odumretiu častí kostného tkaniva následkom zníženého prítoku krvi do kosti. Ľudia môžu byť náchylnejší na vznik tohto ochorenia:

- ak sú dlhodobo liečení kombinovanou liečbou
- ak užívajú aj protizápalové lieky nazývané kortikosteroidy
- ak požívajú alkohol
- ak je ich imunitný systém veľmi oslabený
- ak trpia nadváhou.

### **Medzi prejavy osteonekrózy patria:**

- stuhnutosť kĺbov
- bolesť kĺbov (hlavne v bedrách, kolene alebo ramene)
- ťažkosti s pohybom.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov:

**Povedzte to svojmu lekárovi.**

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Kivexu**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Kivexa obsahuje**

Liečivá v každej filmom obalenej tablete Kivexy sú 600 mg abakaviru (vo forme sulfátu) a 300 mg lamivudínu.

Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, sodná soľ karboxymetylškrobu a magnéziumstearát v jadre tablety. Obal tablety obsahuje oranžovú Opadru YS-1-13065-A obsahujúcu hypromelózu, oxid titaničitý, makrogol 400, polysorbát 80 a oranžovú žltú FCF (E110).

### **Ako vyzerá Kivexa a obsah balenia**

Filmom obalené tablety Kivexy majú na jednej strane označenie „GS FC2“. Majú oranžovú farbu a kapsulovitý tvar a dodávajú sa v blistrových baleniach, ktoré obsahujú 30 tabliet a v multibaleníach s blistrami, ktoré obsahujú 90 (3 x 30) tabliet.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

### **Výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

ГлаксoСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

VIIIV HIV HEALTHCARE,  
UNIPESSOAL, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
[viiv.fi.pt@viivhealthcare.com](mailto:viiv.fi.pt@viivhealthcare.com)

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.