

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kivexa 600 mg/300 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg abakavirja (v obliki sulfata) in 300 mg lamivudina.

Pomožne snovi z znanim učinkom: sončno rumeno FCF (E110) 1,7 mg na tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta).

Oranžne filmsko obložene tablete v obliki modificirane kapsule, na eni strani označene z GS FC2.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kivexa je indicirano pri kombiniranem protiretrovirusnem zdravljenju z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) okuženih odraslih, mladostnikov in otrok, ki tehtajo vsaj 25 kg (glejte poglavje 4.4 in 5.1).

Pred uvedbo zdravljenja z abakavirjem je pri vsakem bolniku, okuženim z virusom HIV, treba opraviti presejalni test za prisotnost alela HLA-B*5701, ne glede na rasno poreklo (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z alelom HLA-B*5701 se abakavir ne sme uporabljati.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora predpisati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem okužb z virusom HIV.

Odmerjanje

Odrasli, mladostniki in otroci, ki tehtajo vsaj 25 kg:

Priporočeni odmerek zdravila Kivexa je ena tableta enkrat dnevno.

Otroci z manj kot 25 kg:

Zdravilo Kivexa se ne sme dajati otrokom, ki tehtajo manj kot 25 kg, saj gre za tableto s fiksnim odmerkom, ki se ga ne da zmanjševati.

Zdravilo Kivexa je v obliki tablet s fiksnim odmerkom in se ga ne sme predpisovati bolnikom, pri katerih je potrebno prilagajanje odmerjanja. V primeru indikacije za ukinitve ali prilagoditev ene izmed zdravilnih učinkovin so na voljo zdravila z abakavirjem ali lamivudinom. V takšnih primerih mora zdravnik upoštevati informacije o vsakem posameznem zdravilu.

Posebne populacije

Starostniki:

Podatki o farmakokinetičnih lastnostih pri bolnikih, starejših od 65 let, trenutno niso na voljo. Pri tej

starostni skupini je, zaradi s starostjo povezanih sprememb, kot sta zmanjšano delovanje ledvic in spremembe v hematoloških parametrih, potrebna posebna previdnost.

Ledvična okvara:

Zdravila Kivexa ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 50 ml/min, saj obvezno prilagajanje odmerka ni možno. (glejte poglavje 5.2).

Jetrna okvara:

Abakavir se v prvi vrsti presnavlja v jetrih. Pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro ni kliničnih podatkov, zato uporaba zdravila Kivexa ni priporočljiva, razen če je nujno potrebna. Pri bolnikih z blago jetrno okvaro (Child-Pugh ocena 5-6) je potreben skrben nadzor, vključno z nadziranjem plazemske vrednosti abakavirja, če je to izvedljivo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija:

Varnost in učinkovitost zdravila Kivexa pri otrocih, ki tehtajo manj kot 25 kg, še nista bili dokazani.

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Peroralna uporaba

Zdravilo Kivexa se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Glejte poglavji 4.4 in 4.8.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V to poglavje so vključena posebna opozorila in previdnostni ukrepi, ki se nanašajo na abakavir in lamivudin. Dodatnih previdnostnih ukrepov in opozoril, ki bi se nanašala na zdravilo Kivexa, ni.

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

Preobčutljivostne reakcije (glejte tudi poglavje 4.8)

Abakavir je povezan s tveganjem za preobčutljivostne reakcije (HSR) (glejte poglavje 4.8), za katere sta značilna povišana telesna temperatura in/ali izpuščaji, skupaj z drugimi simptomi, ki nakazujejo prizadetost več organov. Med uporabo abakavirja so opazili HSR; nekatere od njih so bile življenjsko nevarne in v primeru neustreznega vodenja v redkih primerih smrtne.

Tveganje za pojav HSR na abakavir je visoko pri bolnikih, ki so imeli pozitiven test za alel HLA-B*5701. Pri bolnikih, ki niso prenašalci tega alela, so redkeje poročali o HSR na abakavir.

Zato je treba upoštevati naslednje:

- HLA-B*5701 status je vedno treba dokumentirati pred začetkom zdravljenja.
- Zdravila Kivexa se nikdar ne sme uvesti bolnikom s pozitivnim HLA-B*5701 statusom; prav tako se ga ne sme uvesti bolnikom z negativnim HLA-B*5701 statusom, ki so imeli v preteklosti med uporabo sheme z abakavirjem sum na HSR na abakavir (npr. Ziagen, Trizivir,

Triumeq).

- **Zdravljenje z zdravilom Kivexa je potrebno prekiniti brez odlašanja** v primeru suma na HSR, tudi ob odsotnosti alela HLA-B*5701. Odlašanje s prenehanjem zdravljenja z zdravilom Kivexa, ko se pojavi preobčutljivost, lahko povzroči življenjsko nevarne reakcije.
 - Po prenehanju zdravljenja z zdravilom Kivexa iz razloga suma na HSR, se zdravila Kivexa **ali katerega koli drugega zdravila, ki vsebuje abakavir** (npr. Ziagen, Trizivir, Triumeq) **nikoli ne sme ponovno uvesti.**
 - Ponovna uvedba zdravil z abakavirjem po sumu na HSR na abakavir lahko povzroči takojšnjo ponovitev simptomov v nekaj urah. Takšna ponovitev je po navadi hujša od prvega pojava in lahko vključuje življenjsko nevarno hipotenzijo in smrt.
 - Da bi preprečili ponovno uporabo abakavirja, je treba bolnikom, ki so imeli sum na HSR, naročiti, naj preostale tablete zdravila Kivexa zavržejo.
- Klinični opis HSR na abakavir

HSR na abakavir so dobro opredelili v kliničnih študijah in med obdobjem spremljanja po prihodu zdravila na trg. Simptomi se običajno pojavijo v prvih šestih tednih (povprečen čas do pojava je 11 dni) po začetku zdravljenja z abakavirjem, **vendar pa se lahko preobčutljivostne reakcije pojavijo kadar koli med zdravljenjem.**

Skoraj vse HSR na abakavir vključujejo povišano telesno temperaturo in/ali izpuščaj. Drugi znaki in simptomi, opaženi v okviru HSR na abakavir, so podrobno opisani v poglavju 4.8 (Opis izbranih neželenih učinkov), vključno z dihalnimi in prebavnimi simptomi. Pomembno je, da **lahko takšni simptomi povzročijo napačno prepoznavo HSR kot bolezni dihal (pljučnica, bronhitis, faringitis) ali kot gastroenteritisa.**

Simptomi, ki so pogojeni s HSR, se z nadaljevanjem zdravljenja slabšajo in lahko postanejo življenjsko nevarni. Po prenehanju jemanja abakavirja ti simptomi navadno izginejo.

V redkih primerih so se pri bolnikih, ki so abakavir prenehali jemati zaradi drugih razlogov, ne zaradi simptomov HSR, v nekaj urah po ponovni uvedbi zdravljenja z abakavirjem, pojavile življenjsko nevarne reakcije (glejte poglavje 4.8, Opis izbranih neželenih učinkov). Ponovno uvedbo abakavirja je treba pri takšnih bolnikih opraviti v okolju, kjer je takoj na voljo zdravniška pomoč.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Pankreatitis

Poročali so o primerih pankreatitisa, vendar pa je vzročna povezava z lamivudinom in abakavirjem negotova.

Tveganje za virusni neodziv

- Zdravljenje s kombinacijo treh nukleozidov: Če so bolniki enkrat dnevno prejeli abakavir in lamivudin v kombinaciji s tenofovir dizoproksilfumaratom, so poročali o visokem odstotku virusnega neodziva in o pojavu odpornosti v zgodnji fazi zdravljenja.
- Tveganje za virusni neodziv bi lahko bilo pri zdravlilu Kivexa večje kot pri drugih terapevtskih možnostih (glejte poglavje 5.1).

Bolezni jeter

Varnosti in učinkovitosti uporabe zdravila Kivexa pri bolnikih z znatnimi osnovnimi motnjami v delovanju jeter niso dokazali. Zdravilo Kivexa se ne priporoča pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri bolnikih z obstoječimi motnjami v delovanju jeter, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, se med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem pogosteje pojavljajo nepravilnosti v delovanju jeter, zato je potrebno take bolnike nadzorovati v skladu s standardno prakso. Če se pri teh bolnikih opazi poslabšanje bolezni jeter, je potrebno razmisliti o začasni prekinitvi ali trajni ukinitvi zdravljenja.

Bolniki sočasno okuženi s kroničnim virusom hepatitisa B ali C

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, obstaja večje tveganje za resne in potencialno smrtne neželene učinke, povezane z jetri. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C upoštevajte tudi relevantne podatke o teh zdravilih.

V primeru sočasnega zdravljenja okužbe s HIV in virusa hepatitisa B (HBV) z lamivudinom lahko dodatne informacije, ki se nanašajo na uporabo lamivudina pri zdravljenju okužbe z virusom hepatitisa B, najdete v povzetku glavnih značilnosti zdravila pri zdravlilih, ki vsebujejo lamivudin in so indicirana za zdravljenje HBV.

Če se pri bolnikih, ki so sočasno okuženi s HBV, zdravilo Kivexa ukine, je potrebno periodično spremljati tako teste jetrne funkcije kot označevalce replikacije HBV, saj lahko ukinitvev lamivudina vodi v akutno poslabšanje hepatitisa (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila pri zdravlilih, ki vsebujejo lamivudin in so indicirana za zdravljenje HBV).

Mitohondrijska disfunkcija po izpostavljenosti *in utero*

Nukleozidni in nukleotidni analogi lahko v različnih stopnjah vplivajo na mitohondrijsko funkcijo, kar je najbolj izrazito pri stavudinu, didanozinu in zidovudinu. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom; ta so pretežno zadevala zdravljenje z režimi, ki vsebujejo zidovudin. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti učinki so bili pogosto prehodni. Redko so poročali o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno obnašanje). Trenutno ni znano, ali so takšne nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrokih, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleozidnim in nukleotidnim analogom, pri katerih se pojavijo resne klinične ugotovitve neznanega vzroka, še zlasti nevrološke. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega

zdravljenja. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jiroveci* povzročena pljučnica (pogosto omenjena kot PCP). Kakršnekoli vnetne simptome je potrebno obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. V okviru imunske reaktivacije je bil opisan tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. pojav Gravesove bolezni in avtoimunskega hepatitisa), toda opisani čas do začetka je bolj spremenljiv in ti dogodki se lahko pojavijo veliko mesecev po uvedbi zdravljenja.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART – combination antiretroviral therapy ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Oportunistične okužbe

Bolnikom je potrebno pojasniti, da zdravilo Kivexa ali katero koli drugo protiretrovirusno zdravilo okužbe z virusom HIV ne ozdravi in da se tako še vedno lahko pojavijo oportunistične okužbe in drugi zapleti, vezani na okužbo z virusom HIV. Bolniki morajo ostati pod skrbnim kliničnim nadzorom zdravnikov z izkušnjami pri zdravljenju na okužbo z virusom HIV vezanih bolezni.

Miokardni infarkt

Opazovalne študije so pokazale povezavo med miokardnim infarktom in jemanjem abakavirja. Bolniki, ki so bili vključeni v raziskavo, so večinoma že imeli izkušnje z antiretrovirusnimi zdravili. Podatki iz kliničnih študij so pokazali omejeno število miokardnih infarktov, kar ne more izključiti majhnega povečanja tveganja. V celoti dostopni podatki iz opazovalnih skupin in randomiziranih študij kažejo nekaj neskladnosti in ne morejo niti potrditi niti ovreči vzročne povezave med zdravljenjem z abakavirjem in tveganjem za miokardni infarkt. Ko predpisujete zdravilo Kivexa, poizkusite zmanjšati vse prilagodljive dejavnike tveganja (npr. kajenje, hipertenzijo in hiperlipidemijo).

Interakcije z drugimi zdravili

Zdravila Kivexa se ne sme jemati skupaj s katerimkoli zdravilom, ki vsebuje lamivudin ali z zdravilom, ki vsebuje emtricitabin.

Kombinacija lamivudina in kladribina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

Zdravilo Kivexa vsebuje azo barvilo sončno rumeno FCF, ki lahko povzroči alergijsko reakcijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Kivexa vsebuje abakavir in lamivudin, zato je katera koli interakcija, povezana s posamezno zdravilno učinkovino, relevantna tudi za zdravilo Kivexa. S kliničnimi študijami je bilo dokazano, da med abakavirjem in lamivudinom ni klinično pomembnih interakcij.

Abakavir se presnavlja z UDP-glukuroniltransferaznimi (UGT) encimi in alkoholno dehidrogenazo; sočasna uporaba induktorjev ali zaviralcev encimov UGT ali s sestavinami, ki se izločajo z alkoholno dehidrogenazo, lahko spremeni izpostavljenost abakavirju. Lamivudin se odstrani skozi ledvice. Aktivno ledvično izločanje lamivudina v urinu posredujejo organski kationski prenašalci; sočasna uporaba lamivudina z zaviralci teh prenašalcev ali z nefrotoksičnimi zdravili lahko poveča izpostavljenost lamivudinu.

Abakavir in lamivudin se s pomočjo encimov iz skupine citokrom P450 (npr. CYP 3A4, CYP 2C9 ali CYP 2D6) znatneje ne presnavljata, omenjenega encimskega sistema tudi ne zavirata ali inducirata. Torej obstaja le majhna možnost za interakcije s protiretrovirusnimi zaviralci proteaz, z nenukleozidi in drugimi zdravili, ki se presnavljajo z glavnimi encimi iz skupine P450.

Zdravila Kivexa se ne sme jemati z nobenim drugim zdravilom, ki vsebuje lamivudin (glejte poglavje 4.4).

V nadaljevanju navedene interakcije niso izčrpne, so pa reprezentativne za skupine na katerih so bile izvedene.

Zdravila po terapevtskem področju	Medsebojno delovanje Geometrijska sredina spremembe (%) (možni mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe
PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA		
didanozin/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
didanozin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
zidovudin/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
zidovudin/lamivudin zidovudin 300 mg enkratni odmerek lamivudin 150 mg enkratni odmerek	lamivudin: AUC ↔ zidovudin: AUC ↔	

Zdravila po terapevtskem področju	Medsebojno delovanje Geometrijska sredina spremembe (%) (možni mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe
emtricitabin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Zaradi podobnosti se zdravila Kivexa ne sme uporabljati sočasno z drugimi analogi citidina, npr. emtricitabinom.
PROTIMIKROBNA ZDRAVILA		
trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Prilagoditev odmerjanja zdravila Kivexa ni potrebna.
trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/lamivudin (160 mg/800 mg enkrat na dan 5 dni/300 mg enkratni odmerki)	lamivudin: AUC ↑40% trimetoprim: AUC ↔ sulfametoksazol: AUC ↔ (zavrtje organskega kationskega prenašalca)	Če je potrebna sočasna uporaba kotrimoksazola, je treba bolnike klinično kontrolirati. Veliki odmerki trimetoprima/sulfametoksazola za zdravljenje pljučnice zaradi <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) in toksoplazmoze niso raziskani in se jim je treba izogibati.
UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ Z MIKOBAKTERIJAMI		
rifampicin/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni. Obstaja možnost za rahlo znižanje plazemske koncentracije abakavirja preko indukcije UGT.	Za priporočilo o prilagoditvi odmerjanja ni dovolj podatkov.
rifampicin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
ANTIPILEPTIKI		
fenobarbital/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni. Obstaja možnost za rahlo znižanje plazemske koncentracije abakavirja preko indukcije UGT.	Za priporočilo o prilagoditvi odmerjanja ni dovolj podatkov.
fenobarbital/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
fenitoin/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni. Obstaja možnost za rahlo znižanje plazemske koncentracije abakavirja preko indukcije UGT.	Za priporočilo o prilagoditvi odmerjanja ni dovolj podatkov. Kontrolirajte koncentracijo fenitoina.
fenitoin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	

Zdravila po terapevtskem področju	Medsebojno delovanje Geometrijska sredina spremembe (%) (možni mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe
ANTI-HISTAMINIKI (ANTAGONISTI HISTAMINSKIH RECEPTORJEV H2)		
ranitidin/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
ranitidin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni. Klinično pomembno medsebojno delovanje ni verjetno. Ranitidin se le delno odstrani z ledvičnim organskim kationskim transportnim sistemom.	
cimetidin/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
cimetidin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni. Klinično pomembno medsebojno delovanje ni verjetno. Ranitidin se le delno odstrani z ledvičnim organskim kationskim transportnim sistemom.	
CITOTOKSIČNA ZDRAVILA		
kladribin/lamivudin	Medsebojno delovanje ni raziskano. <i>In vitro</i> lamivudin zavira znotrajcelično fosforilacijo kladribina in tako ustvarja možno tveganje za izgubo učinkovitosti kladribina v primeru kombinirane klinične uporabe. Tudi nekatere klinične ugotovitve potrjujejo možno medsebojno delovanje med lamivudinom in kladribinom.	Zato sočasna uporaba lamivudina in kladribina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
OPIOIDI		
metadon/abakavir (40 to 90mg enkrat na dan, 14 dni/600mg enkratni odmerek, nato 600mg dvakrat na dan 14 dni)	abakavir: AUC ↔ C _{max} ↓35% metadon: CL/F ↑22%	Prilagoditev odmerjanja zdravila Kivexa ni potrebna. Pri večini bolnikov prilagoditev odmerka metadona ni verjetna; občasno se lahko zahteva retitracija metadona.
metadon/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
RETINOIDI		
retinoidne sestavine (npr. izotretinoin)/abakavir	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni. Možna interakcija preko skupne poti izločanja preko alkoholne dehidrogenaze.	Za priporočilo o prilagoditvi odmerjanja ni dovolj podatkov.
retinoidne sestavine (npr. izotretinoin)/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	

Zdravila po terapevtskem področju	Medsebojno delovanje Geometrijska sredina spremembe (%) (možni mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe
RAZNO		
etanol/abakavir (0.7 g/kg enkratni odmerek/600mg enkratni odmerek)	abakavir: AUC ↑41% etanol: AUC ↔ (zavrtje alkoholne dehidrogenaze)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
etanol/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
Raztopina sorbitola (3,2g , 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	Enkratni odmerek lamivudina 300 mg peroralne raztopine lamivudin: AUC ↓ 14%; 32%; 36% Cmax ↓ 28%; 52%, 55%.	Če je mogoče, se izognite kronični sočasni uporabi zdravila Kivexa z zdravili, ki vsebujejo sorbitol ali druge osmotsko delujoče polialkohole oziroma monosahardine alkohole (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol). Če pa se kronični sočasni uporabi ni mogoče izogniti, pogosteje kontrolirajte virusno breme HIV-1.

Okrajšave: ↑ = povečanje, ↓ = zmanjšanje, ↔ = ni pomembne spremembe, AUC = površina pod krivuljo koncentracije po času, Cmax = največja opažena koncentracija, CL/F = navidezni peroralni očistek

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kot splošno navodilo velja, da je treba upoštevati podatke na živalih, kot tudi izkušnje pri nosečnicah, kadar se odločamo o uporabi protiretrovirusnih učinkovin za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri nosečnicah in posledično za zmanjšanje tveganja vertikalnega prenosa na novorojenčka. O uporabi zdravila Kivexa med nosečnostjo ni podatkov.

Študije na živalih z abakavirjem so pokazale toksične učinke na razvijajoči se zarodek in plod pri podganah, ne pa pri kuncih. Študije na živalih z lamivudinom so pokazale porast zgodnjih smrti zarodkov pri kuncih, ne pa pri podganah (glejte poglavje 5.3). Učinkovini zdravila Kivexa lahko inhibirata replikacijo celične DNK, in abakavir se je izkazal za mutagenega v študijah na živalskih modelih (glejte poglavje 5.3). Klinična pomembnost teh ugotovitev ni znana. Ugotovljeno je, da abakavir in lamivudin pri človeku prehajata skozi placento.

Pri nosečnicah, ki so prejemale abakavir, podatki iz več kot 800 izidov po izpostavljenosti v prvem trimesečju in več kot 1000 izidov po izpostavljenosti v drugem in tretjem trimesečju, ne kažejo na malformacijske učinke abakavirja ali njegovih učinkov na plod ali novorojenčka. Pri nosečnicah, ki so prejemale lamivudin, podatki iz več kot 1000 izidov po izpostavljenosti v prvem trimesečju in več kot 1000 izidov po izpostavljenosti v drugem in tretjem trimesečju, ne kažejo na malformacijske učinke lamivudina ali njegovih učinkov na plod ali novorojenčka. Na podlagi teh podatkov ni verjetno, da bi

bilo zdravilo Kivexa pri človeku povezano s tveganjem za malformacije, kljub temu, da ni podatkov o uporabi zdravila Kivexa med nosečnostjo.

Pri bolnicah, ki so hkrati okužene s hepatitisom in prejemajo zdravilo, ki vsebuje lamivudin, npr. zdravilo Kivexa, ter zanosijo, je treba upoštevati možnost ponovitve hepatitisa po prenehanju uporabe lamivudina.

Moteno delovanje mitohondrijev

Dokazano je, da nukleozidni in nukleotidni analogi *in vitro* in *in vivo* v različni meri okvarijo mitohondrije. Opisani so primeri motenega delovanja mitohondrijev pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali po rojstvu izpostavljeni nukleozidnim analogom (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Abakavir in njegovi presnovki se izločajo v mleko doječih podgan. Abakavir se izloča v materino mleko tudi pri človeku.

Glede na podatke pri več kot 200 parov mater in otrok, zdravljenih zaradi okužbe HIV, je koncentracija lamivudina v serumu dojenčkov mater, zdravljenih zaradi okužbe s HIV, zelo majhna (manj kot 4 % koncentracije v materinem serumu) in se progresivno zmanjša do nezaznavne ravni, ko dojenček doseže 24 tednov starosti. O varnosti abakavirja in lamivudina, uporabljenih pri dojenčkih, mlajših od treh mesecev, ni podatkov.

Zato je priporočljivo, da matere, ki so okužene z virusom HIV, v nobenem primeru ne dojijo dojenčkov in se tako izognejo možnosti za prenos virusa HIV.

Plodnost

V študijah na živalih niso ne za abakavir, niti za lamivudin ugotovili, da bi kakorkoli vplivala na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Pri presojanju bolnikovih sposobnosti za vožnjo in upravljanje s stroji je potrebno upoštevati tako klinično stanje bolnika kot možne neželene reakcije zdravila Kivexa.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so poročali za zdravilo Kivexa, se skladajo z znanim varnostnim profilom abakavirja oziroma lamivudina, če se ju daje v obliki samostojnih zdravil. Za mnoge od teh neželenih učinkov ni povsem jasno, če so povezani z zdravilno učinkovino, s katerim izmed številnih drugih zdravil, ki se uporabljajo pri zdravljenju okužbe z virusom HIV, ali so posledica samega osnovnega bolezenskega procesa.

Številni, v spodnji tabeli navedeni neželeni učinki se pri bolnikih s preobčutljivostjo na abakavir pojavijo pogosto (navzea, bruhanje, diareja, povišana telesna temperatura, letargija, izpuščaji). Tako je potrebno bolnike s katerim koli od teh simptomov obravnavati resno in presoditi možnost preobčutljivostne reakcije (glejte poglavje 4.4). Poročali so o zelo redkih primerih multiformnega eritema, Stevens-Johnsonovega sindroma ali toksične epidermalne nekrolize, ko preobčutljivosti na abakavir ni bilo mogoče izključiti. V takšnih primerih je potrebno zdravljenje z zdravili, ki vsebujejo abakavir, trajno opustiti.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, za katere obstaja vsaj možna povezava z abakavirjem ali lamivudinom, so navedeni po organskih sistemih in absolutni pogostnosti. Pogostnost je navedena kot: zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100 do < 1/10), občasni (> 1/1.000 do < 1/100), redki (> 1/10.000 do < 1/1.000) in zelo redki (< 1/10.000).

Organski sistem	Abakavir	Lamivudin
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		<i>Občasni:</i> nevtropenija in anemija (občasno obe hudi), trombocitopenija <i>Zelo redki:</i> čista aplazija rdečih krvničk
Bolezni imunskega sistema	<i>Pogosti:</i> preobčutljivost	
Presnovne in prehranske motnje	<i>Pogosti:</i> anoreksija <i>Zelo redki:</i> laktacidoza	<i>Zelo redki:</i> laktacidoza
Bolezni živčevja	<i>Pogosti:</i> glavobol	<i>Pogosti:</i> glavobol, insomnija <i>Zelo redki:</i> poročali so o primerih periferne nevropatije (ali parestezije).
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		<i>Pogosti:</i> kašelj, nazalni simptomi
Bolezni prebavil	<i>Pogosti:</i> navzea, bruhanje, diareja <i>Redki:</i> poročali so o pankreatitisu, vendar pa vzročna povezava z zdravljenjem z abakavirjem ni zanesljiva.	<i>Pogosti:</i> navzea, bruhanje, abdominalna bolečina ali krči, diareja <i>Redki:</i> povečane vrednosti serumske amilaze. Poročali so o primerih pankreatitisa.
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		<i>Občasni:</i> prehodno povečanje aktivnosti jetrnih encimov (AST, ALT) <i>Redki:</i> hepatitis
Bolezni kože in podkožja	<i>Pogosti:</i> eksantem (brez sistemskih simptomov) <i>Zelo redki:</i> multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza	<i>Pogosti:</i> eksantem, alopecija <i>Redki:</i> angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		<i>Pogosti:</i> artralgijska, mišične motnje <i>Redki:</i> rabdomioliza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>Pogosti:</i> povišana telesna temperatura, letargija, utrujenost	<i>Pogosti:</i> utrujenost, splošen občutek slabosti, povišana telesna temperatura

Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivost na abakavir

Znaki in simptomi povezani s HSR so navedeni spodaj. Odkriti so bili bodisi med kliničnimi študijami ali med spremljanjem v obdobju trženja zdravila. Znaki in simptomi, o katerih so poročali pri **vsaj 10 % bolnikov** s preobčutljivostno reakcijo, so navedeni v krepkem tisku.

Pri skoraj vseh bolnikih s preobčutljivostnimi reakcijami se kot del sindroma pojavi povišana telesna temperatura in/ali izpuščaj (običajno makulopapulozen ali urtikarijski), vendar pa so se preobčutljivostne reakcije pojavile tudi brez izpuščaja ali povišane telesne temperature. Ostali ključni simptomi vključujejo prebavne, dihalne ali konstitucionalne simptome kot sta letargija in splošno slabo počutje.

Koža	izpuščaj (običajno makulopapulozen ali urtikarijski)
Prebavila	navzea, bruhanje, diareja, abdominalne bolečine , razjede v ustih
Dihala	dispneja, kašelj , vnetje žrela, respiratorni distresni sindrom pri odraslih, dihalna odpoved
Drugo	povišana telesna temperatura, letargija, splošno slabo počutje , edem, limfadenopatija, hipotenzija, konjunktivitis, anafilaksija
Živčevje/psihijatrija	glavobol , parestezija
Hematologija	limfopenija
Jetra/pankreas	zvišane vrednosti testov jetrne funkcije , hepatitis, jetrna odpoved
Mišično-skeletni sistem	mialgija , redkeje mioaliza, artralgijska, zvišane vrednosti kreatin-fosfokinaze
Sečila	zvišane vrednosti kreatinina, odpoved ledvic

Simptomi, povezani s HSR, se z nadaljevanjem zdravljenja slabšajo in so lahko življenjsko nevarni in v redkih primerih celo smrtni.

Pri ponovni uporabi abakavirja, po pojavu HSR na abakavir, se simptomi pojavijo hitro, že v nekaj urah. Pri takšni ponovitvi je bila HSR običajno hujša kot pri prvem pojavu in je lahko vključevala življenjsko nevarno hipotenzijo in smrt. Podobne reakcije so se v redkih primerih pojavile po ponovni uporabi abakavirja pri bolnikih, ki so imeli pred prenehanjem zdravljenja z abakavirjem le enega od ključnih simptomov preobčutljivosti (glejte zgoraj); v zelo redkih primerih so se pojavile celo pri bolnikih, ki so ponovno začeli zdravljenje, ne da bi pred tem imeli kakšne simptome HSR (tj. pri bolnikih, za katere je pred tem veljalo, da prenesejo abakavir).

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Opisan je bil tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. pojav Gravesove bolezni in avtoimunskega hepatitisa), toda opisani čas do začetka je bolj spremenljiv in ti dogodki se lahko pojavijo veliko mesecev po uvedbi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART. Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Podatkovna baza o varnosti odmerjanja enkrat dnevno pri pediatričnih bolnikih temelji na preskušanju ARROW (COL105677), v katerem je 669 pediatričnih preiskovancev, okuženih s HIV-1, starih od 12 mesecev do vključno 17 let, prejemale abakavir in lamivudin bodisi enkrat ali dvakrat na dan (glejte poglavje 5.1). Znotraj te populacije so 104 s HIV-1 okuženi pediatrični preiskovanci, ki so tehtali vsaj 25 kg, prejemale abakavir in lamivudin v obliki zdravila Kivexa enkrat dnevno. Pri pediatričnih preiskovancih, ki so prejemale zdravljenje bodisi enkrat ali dvakrat na dan, niso v primerjavi z odraslimi ugotovili nobenih dodatnih varnostnih težav.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v .

4.9 Preveliko odmerjanje

Po akutnem zaužitju prevelikega odmerka abakavirja ali lamivudina niso poročali o posebnih simptomih ali znakih, razen tistih, ki so navedeni kot neželeni učinki.

V primeru zaužitja prevelikega odmerka je potrebno pri bolniku redno preverjati znake toksičnosti (glejte poglavje 4.8) ter po potrebi pričeti s standardnim podpornim zdravljenjem. Ker se lamivudin dializira, bi se za odpravljanje posledic zaužitja prevelikega odmerka lahko poslužili kontinuirane hemodialize, vendar pa to ni bilo preučeno. Ni znano, če je abakavir možno odstraniti s peritonealno dializo ali hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, antivirusna zdravila za zdravljenje HIV, kombinacije. Oznaka ATC: J05AR02.

Mehanizem delovanja: Abakavir in lamivudin sta nukleozidna in nukleotidna zaviralca reverzne transkriptaze (NRTI) in sta močna selektivna zaviralca replikacije virusa HIV-1 in HIV-2 (LAV2 in EHO). Oba, tako abakavir kot lamivudin, se dosledno presnavljata z znotrajceličnimi kinazami v ustrezen 5'-trifosfat (TP), ki je aktivna oblika. Lamivudin-TP in karbovir-TP (aktivna trifosfatna oblika abakavirja) sta substrata za reverzno transkriptazo (RT) virusa HIV in tudi njena kompetitivna inhibitorja. Glavni način njunega protivirusnega delovanja je vključitev monofosfatne oblike v verigo virusne DNA, kar ima za posledico prekinitve verige. Abakavir in lamivudin trifosfat imata občutno manjšo afiniteto do DNA polimeraz gostiteljske celice.

Antagonističnih učinkov z lamivudinom in drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami (preskušane učinkovine: didanozin, nevirapin in zidovudin) niso zaznali *In vitro*. Protivirusno delovanje abakavirja v celični kulturi ni bilo antagonistično v kombinaciji z nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI) didanozinom, emtricitabinom, stavudinom, tenofovirjem ali zidovudinom, nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze (NNRTI) nevirapinom ali zaviralcem proteaz (PI) amprenavirjem.

Protivirusna aktivnost *in vitro*

Abakavir in lamivudin oba dokazano zavirata replikacijo laboratorijskih sevov in kliničnih izolatov HIV v številnih vrstah celic, vključno s transformiranimi linijami celic T, iz monocitov/makrofagov nastalimi linijami ter v primarnih kulturah aktiviranimi limfociti iz periferne krvi in monociti/makrofagi. Koncentracija zdravila, potrebna za 50 % učinek na replikacijo virusov (EC_{50}) ali za 50 % inhibicijsko koncentracijo (IC_{50}), se je razlikovala glede na virus in tip gostiteljske celice.

Povprečna EC_{50} za abakavir proti laboratorijskim sevom HIV-1IIIIB in HIV-1HXB2 je segala od 1,4 do 5,8 μM . Mediane ali povprečne vrednosti EC_{50} za lamivudin proti laboratorijskim sevom HIV-1 so segale od 0,007 to 2,3 μM . Povprečne vrednosti EC_{50} proti laboratorijskim sevom HIV-2 (LAV2 in EHO) so segale od 1,57 do 7,5 μM za abakavir in od 0,16 do 0,51 μM za lamivudin.

Vrednosti EC_{50} za abakavir proti podtipom HIV-1 skupine M (A-G) so segale od 0,002 do 1,179 μM , proti skupini O od 0,022 do 1,21 μM in proti izolatom HIV-2 od 0,024 do 0,49 μM . Za lamivudin so v mononuklearnih celicah periferne krvi vrednosti EC_{50} proti podtipom HIV-1 (A-G) segale od 0,001 do 0,170 μM , proti skupini O od 0,030 do 0,160 μM in proti izolatom HIV-2 od 0,002 do 0,120 μM .

Izhodiščni vzorci HIV-1 še nezdravljenih oseb brez aminokislinskih zamenjav, povezanih z *odpornostjo*, so bili ocenjeni ali z multicikličnim preizkusom Virco Antivirogram™ (n = 92 iz COL40263) ali monocikličnim preizkusom Monogram Biosciences PhenoSense™ (n = 138 iz ESS30009). Za abakavir je prvi pokazal mediano vrednost EC_{50} 0,912 μM (razpon: od 0,493 do 5,017 μM) in drugi 1,26 μM (razpon: od 0,72 do 1,91 μM), za lamivudin pa prvi mediano vrednost EC_{50} 0,429 μM (razpon: od 0,200 do 2,007 μM) in drugi 2,38 μM (od 1,37 do 3,68 μM).

Analize fenotipske občutljivosti kliničnih izolatov bolnikov s HIV-1 podtipi ne-B skupine M, še nezdravljenih s protiretrovirusnimi zdravili, v treh študijah so vse pokazale, da so bili vsi virusi popolnoma občutljivi za abakavir in za lamivudin. Prva študija je zajela 104 izolate, ki so vključevali podtip A in A1 (n = 26), C (n = 1), D (n = 66) in cirkulirajoče rekombinantne oblike (CRF) AD (n = 9), CD (n = 1) in kompleksni inter-podtip rekombinantni_cpx (n = 1). Druga študija je zajela 18 izolatov, vključno s podtipom G (n = 14) in CRF_AG (n = 4) iz Nigerije, tretja pa šest izolatov (n = 4 CRF_AG, n = 1 A in n = 1 nedoločen) iz Abidjana (Slonokoščena obala).

Izolati HIV-1 (CRF01_AE [n = 12], CRF02_AG [n = 12] in podtip C ali CRF_AC [n = 13]) 37 nezdravljenih bolnikov v Afriki in Aziji so bili občutljivi za abakavir (< 2,5-kratne spremembe IC_{50}) in lamivudin (< 3,0-kratne spremembe IC_{50}), razen 2 izolatov CRF02_AG z 2,9- in 3,4-kratno spremembo za abakavir. Izolati skupine O pri bolnikih, ki še niso dobivali protivirusnega zdravljenja, testirani za aktivnost lamivudina so bili zelo občutljivi.

Kombinacija abakavirja in lamivudina je v celični kulturi delovala protivirusno proti izolatom podtipa ne-B in izolatom HIV-2 z enakovredno protivirusno aktivnostjo kot pri izolatih podtipa B.

Odpornost

Odpornost in vivo

In vitro so bili izolirani izolati virusa HIV-1 odporni na abakavir pri divjem tipu seva HIV-1 (HXB2). Povezani so bili s specifičnimi genotipskimi spremembami kodonskega področja (kodoni M184V, K65R, L74V and Y115) RT. Selekcija za mutacijo M184V se je pojavila prva in je povzročila 2-kratno povečanje IC_{50} . Nadaljnji prehodi v naraščajočih koncentracijah zdravila so povzročili selekcijo za dvojna RT-mutanta 65R/184V in 74V/184V ali trojni RT-mutant 74V/115Y/184V. Dve mutaciji sta povzročili 7- do 8-kratno spremembo občutljivosti za abakavir, za več kot 8-kratno spremembo občutljivosti pa so bile potrebne kombinacije 3-eh mutacij. Prehod s kliničnim izolatom RTMC, odpornim proti zidovudinu, je tudi povzročil selekcijo za mutacijo 184V.

Odpornost virusa HIV-1 na lamivudin vključuje nastanek M184I ali pogosteje M184V aminokislinske spremembe blizu aktivnega mesta virusne RT. Prehod HIV-1 (HXB2) v prisotnosti naraščajočih koncentracij 3TC povzroči pojav virusov, ki so zelo (> 100-kratnik do > 500-kratnik) odporni proti

lamivudinu, in hitro pride do selekcije mutacij RT M184I ali V. IC₅₀ za divji tip HXB2 je od 0,24 do 0,6 µM, IC₅₀ za HBX2 z M184V pa > 100 do 500 µM.

Protivirusno zdravljenje glede na genotipsko/fenotipsko odpornost

Odpornost in vivo (bolniki, ki še niso bili zdravljeni)

Pri z virusom HIV-1 okuženih bolnikih, ki so se zdravili s protiretrovirusnim zdravljenjem, ki je vsebovalo lamivudin, sta se pojavili varianti M184V ali M184I.

V ključnih kliničnih preskušanjih pri izolatih večine bolnikov z virusnim neodzivom pri zdravljenju z režimom, ki je vseboval abakavir, bodisi niso odkrili z NRTI povezanih sprememb od izhodišča (45 %) ali pa so odkrili le selekcijo M184V ali M184I (45 %). Celotna pogostnost selekcije M184V ali M184I je bila visoka (54 %), redkejšje so bile selekcije L74V (5 %), K65R (1 %) in Y115F (1 %) (glejte spodnjo tabelo). Ugotovljeno je bilo, da vključitev zidovudina v režim zmanjša pogostnost selekcij L74V in K65R v prisotnosti abakavirja (z zidovudinom: 0/40, brez zidovudina: 15/192, 8 %).

Zdravljenje	Abakavir + Combivir ¹	Abakavir + lamivudin + NNRTI	Abakavir + lamivudin + PI (ali PI/ritonavir)	Skupaj
Število oseb	282	1.094	909	2.285
Število virusnih neodzivov	43	90	158	306
Število genotipov med zdravljenjem	40 (100 %)	51 (100 %) ²	141 (100 %)	232 (100 %)
K65R	0	1 (2 %)	2 (1 %)	3 (1 %)
L74V	0	9 (18 %)	3 (2 %)	12 (5 %)
Y115F	0	2 (4 %)	0	2 (1 %)
M184V/I	34 (85 %)	22 (43 %)	70 (50 %)	126 (54 %)
TAMs ³	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1. Combivir je kombinacija lamivudina in zidovudina v fiksni odmerku.
2. Vključuje tri nevirusne neuspehe in štiri nepotrjene virusne neodzive.
3. Število oseb z ≥ 1 mutacijo timidinskih analogov (TAMs; "Thymidine analogue mutations").

Do selekcije mutacij timidinskih analogov lahko pride, če so timidinski analogi povezani z abakavirjem. V metaanalizi šestih kliničnih preskušanj pri režimu, ki je vseboval abakavir brez zidovudina (0/127), selekcije mutacij timidinskih analogov niso ugotovili, ugotovili pa so jo pri režimih, ki so vsebovali abakavir in timidinski analog zidovudin (22/86, 26%).

Odpornost in vivo (bolniki, ki so že bili zdravljeni)

Pri z virusom HIV-1 okuženih bolnikih, ki so se zdravili s protiretrovirusnim zdravljenjem, ki je vsebovalo lamivudin, sta se pojavili varianti M184V ali M184I, ki sta povzročili visoko stopnjo odpornosti proti lamivudinu. *In vitro* pridobljeni podatki nakazujejo, da se pri nadaljevanju uporabe lamivudina v protiretrovirusnem režimu zdravljenja kljub razvoju M184V lahko ohrani rezidualno protiretrovirusno delovanje (verjetno zaradi okvare virusa). Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Razpoložljivi klinični podatki so zelo omejeni in ne omogočajo zanesljivih zaključkov na tem področju. V vsakem primeru ima uvedba zdravljenja z NRTI, proti katerim virus ni odporen, prednost pred nadaljnjo uporabo lamivudina. Nadaljevanje zdravljenja z lamivudinom kljub mutaciji M184V pride v poštev samo v primerih, ko drugih učinkovitih NRTI ni na voljo.

Pri kliničnih izolatih bolnikov z nenadzorovano replikacijo virusa, ki so bili predhodno zdravljeni z nukleozidnimi zaviralci in so odporni na druge nukleozidne zaviralce, so dokazali klinično pomembno

zmanjšanje občutljivosti za abakavir. V metaanalizi petih kliničnih preskušanj, v katerih je bil abakavir dodan 166 osebam zaradi stopnjevanja zdravljenja, je 123 oseb (74 %) imelo M184V/I, 50 oseb (30 %) T215Y/F, 45 oseb (27 %) M41L, 30 oseb (18 %) K70R in 25 oseb (15 %) D67N. K65R ni bila prisotna, L74V in Y115F pa sta bili občasni (≤ 3 %). Model logistične regresije prediktivne vrednosti za genotip (prilagojeno na izhodiščno plazemsko vrednost HIV-1 RNA [vRNA], število CD4+ celic, število in trajanje predhodnih protiretrovirusnih zdravljenj) je pokazal, da je bila prisotnost 3 ali več mutacij, povezanih z odpornostjo proti NRTI, povezana z zmanjšanjem odziva v 4. tednu ($p = 0,015$), prisotnost 4 ali več mutacij pa v povprečju v 24. tednu ($p \leq 0,012$). Poleg tega sta insercijski kompleks na mestu 69 ali mutacija Q151M, običajno ugotovljena v kombinaciji z A62V, V75I, F77L in F116Y, povzročila visoko stopnjo odpornosti proti abakavirju.

Izhodišče Mutacija reverzne transkriptaze	4. teden (n = 166)		
	n	Mediana sprememba vRNA (log ₁₀ kopij/ml)	Odstotek z < 400 kopij/ml vRNA
Brez	15	-0,96	40 %
Samo M184V	75	-0,74	64 %
Katerakoli ena mutacija NRTI	82	-0,72	65 %
Katerikoli dve mutaciji, povezani z NRTI	22	-0,82	32 %
Katerekoli tri mutacije, povezane z NRTI	19	-0,30	5 %
Štiri ali več mutacij, povezanih z NRTI	28	-0,07	11 %

Fenotipska odpornost in navzkrižna odpornost

Za fenotipsko odpornost proti abakavirju je potrebna mutacija M184V in še vsaj ena z abakavirjem povzročena mutacija ali mutacija M184V z večkratnimi mutacijami timidinskih analogov. Fenotipska navzkrižna odpornost proti drugim NRTI je v prisotnosti samo M184V ali samo M184I mutacije omejena. Zidovudin, didanozin, stavudin in tenofovir ohranijo protiretrovirusno delovanje proti takšnim variantam virusa HIV-1. Vendar prisotnost M184V s K65R povzroči navzkrižno odpornost med abakavirjem, tenofovirjem, didanozinom in lamivudinom ter prisotnost M184V z L74V povzroči navzkrižno odpornost med abakavirjem, didanozinom in lamivudinom. Prisotnost M184V z Y115F povzroči navzkrižno odpornost med abakavirjem in lamivudinom. Zlahka dostopni algoritmi interpretacije genotipske odpornosti proti zdravilu in komercialno dostopni testi občutljivosti so opredelili klinične meje zmanjšanja aktivnosti za abakavir in lamivudin kot ločenih farmakoloških entitet. Te meje napovedujejo občutljivost, delno občutljivost ali odpornost na podlagi bodisi neposrednega merjenja občutljivosti bodisi izračuna fenotipske odpornosti HIV-1 iz genotipa virusa. Vodilo za uporabo abakavirja in lamivudina so lahko trenutno veljavni algoritmi odpornosti.

Navzkrižna odpornost med abakavirjem ali lamivudinom in protiretrovirusnimi zdravili iz drugih skupin, npr. zaviralci proteaz (PI) ali nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI), je malo verjetna.

Klinične izkušnje

Klinične izkušnje s kombinacijo abakavirja in lamivudina v shemi enkrat na dan temeljijo predvsem na štirih študijah pri še nezdravljenih (naivnih) preiskovancih (študije CNA30021, EPZ104057 (študija HEAT), ACTG5202 in CNA109586 (študija ASSERT)) ter na dveh študijah pri že zdravljenih preiskovancih, CAL30001 in ESS30008.

Predhodno še nezdravljeni bolniki

Režim odmerjanja kombinacije abakavir/lamivudin enkrat dnevno podpira multicentrična, dvojno slepa, nadzorovana študija, ki je pri 770 z virusom HIV okuženih, predhodno še nezdravljenih odraslih bolnikih trajala 48 tednov (CNA30021). V študijo so bili vključeni pretežno z virusom HIV okuženi asimptomatski bolniki (CDC stadij A). Randomizirani so bili tako, da so prejeli kombinacijo abakavirja (ABC) bodisi v odmerku 600 mg enkrat dnevno bodisi v odmerku 300 mg dvakrat dnevno, lamivudina v odmerku 300 mg enkrat dnevno in efavirenza v odmerku 600 mg enkrat dnevno. Rezultati so povzeti po podskupinah v spodnji preglednici:

Izid učinkovitosti 48. teden v CNA30021 po izhodiščnih kategorijah HIV-1 RNA in CD4 (ZNZ-I TLOVR, preiskovanci, še nezdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili).

	ABC 1-krat/dan +3TC+EFV (n = 384)	ABC 2-krat na dan + 3TC + EFV (n = 386)
Populacija ZNZ-I Analiza časa do izgube virološkega odziva (TLOVR)	Delež s HIV-1 RNA < 50 kopij/ml	
Vsi preiskovanci	253/384 (66 %)	261/386 (68 %)
Izhodiščna kategorija RNA < 100.000 kopij/ml	141/217 (65 %)	145/217 (67 %)
Izhodiščna kategorija RNA ≥100.000 kopij/ml	112/167 (67 %)	116/169 (69 %)
Izhodiščna kategorija CD4 < 50	3/6 (50 %)	4/6 (67 %)
Izhodiščna kategorija CD4 50-100	21/40 (53 %)	23/37 (62 %)
Izhodiščna kategorija CD4 101-200	57/ 85 (67 %)	43/67 (64 %)
Izhodiščna kategorija CD4 201-350	101/143 (71 %)	114/170 (67 %)
Izhodiščna kategorija CD4 > 350	71/109 (65 %)	76/105 (72 %)
Zmanjšanje HIV RNA za > 1 log ali < 50 kopij/ml Vsi bolniki	372/384 (97 %)	373/386 (97 %)

Pri obeh režimih zdravljenja je bil opažen podoben (enakovreden) klinični uspeh (ocenjena razlika v razliki zdravljenja: -1,7; 95 % interval zaupanja; -8,4; 4,9). Iz teh rezultatov lahko s 95 % verjetnostjo zaključimo, da dejanska razlika, ki bi se nagibala v korist režima odmerjanja dvakrat dnevno ni večja od 8,4 %. Ta možna razlika je dovolj majhna, da lahko postavimo končen zaključek, da sta si režima odmerjanja abakavirja enkrat ali dvakrat dnevno enakovredna.

Pri obeh režimih zdravljenja je bil virusni neodziv (obremenitev z virusom > 50 kopij/ml) nizek: v skupini z režimom odmerjanja enkrat dnevno 10 % in v skupini z režimom odmerjanja dvakrat dnevno

8 %. Pri genotipski analizi je bilo na majhnem vzorcu ugotovljeno, da je tendenca pojava mutacij, povezanih z NRTI večja pri režimu odmerjanju abakavirja enkrat dnevno kot pa pri režimu odmerjanja dvakrat dnevno. Zaradi skopih podatkov, ki izhajajo iz te študije, pa zanesljivih zaključkov ne moremo podati.

Nekatere primerjalne študije zdravila Kivexa tj. *HEAT, ACTG5202 in ASSERT*, vsebujejo nasprotnoče si podatke.

Študija EPZ104057 (študija HEAT) je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom usklajena 96-tedenska multicentrična študija. Njen primarni cilj je bila ocena relativne učinkovitosti zdravljenja z abakavirjem/lamivudinom (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) ter tenofovirjem/emtricitabinom (TDF/FTC, 300 mg/200 mg). Obe shemi sta bili uporabljeni enkrat na dan v kombinaciji z lopinavirjem/ritonavirjem (LPV/r, 800 mg/200 mg) pri bolnikih, okuženih s HIV, ki še niso prejeli zdravljenja ("naivni bolniki"). Primarna analiza učinkovitosti je bila opravljena po 48 tednih, študija pa se je nadaljevala do 96. tedna in je dokazala neinferiornost. Rezultati so povzeti spodaj:

Virusni odziv glede na HIV-1 RNA v plazmi < 50 kopij/ml
ITT-izpostavljena populacija z vključeno menjavo M = F

Virusni odziv	ABC/3TC +LPV/r (n = 343)		TDF/FTC + LPV/r (n = 345)	
	48. teden	96. teden	48. teden	96. teden
Celotni odziv (stratificiran po izhodiščni HIV-1 RNA)	231/343 (68 %)	205/343 (60 %)	232/345 (67 %)	200/345 (58 %)
Odziv po izhodiščni HIV-1 RNA < 100.000 kopij/ml	134/188 (71 %)	118/188 (63 %)	141/205 (69 %)	119/205 (58 %)
Odziv po izhodiščni HIV-1 RNA ≥ 100.000 kopij/ml	97/155 (63 %)	87/155 (56 %)	91/140 (65 %)	81/140 (58 %)

Z obema režimoma so ugotovili podoben virusni odziv (točkovna ocena razlike med zdravljenjema 48. teden: 0,39 ; 95 % IZ: -6,63; 7,40).

Študija ACTG 5202 je bila multicentrična, primerjalna, randomizirana študija z dvojno slepo uporabo abakavirja/lamivudina ali emtricitabina/tenofovirja v kombinaciji odprte uporabe efavirenza ali atazanavirja/ritonavirja pri bolnikih, okuženih s HIV-1, ki še niso prejeli zdravljenja. Bolniki so bili na presejanju stratificirani glede na plazemsko koncentracijo HIV-1 RNA < 100.000 in ≥ 100.000 kopij/ml.

Vmesna analiza v študiji ACTG 5202 je pokazala, da je kombinacija abakavir/lamivudin povezana s statistično signifikantno večjim tveganjem virusnega neodziva, v primerjavi s kombinacijo emtricitabin/tenofovir (definirano kot virusno breme > 1000 kopij/ml 16. teden ali pozneje in pred 24. tednom, ali koncentracija HIV-RNA > 200 kopij/ml 24. teden ali pozneje) pri bolnikih, ki so imeli na presejanju virusno breme ≥ 100.000 kopij/ml (ocenjeno razmerje ogroženosti: 2,33; 95 % IZ: 1,46; 3,72, p = 0,0003). Zaradi opaženih razlik v učinkovitosti je Odbor za nadzor podatkov o varnosti priporočil, da je potrebno razmisliti o spremembi terapevtskega režima pri vseh bolnikih z velikim virusnim bremenom v stratum. Bolniki v stratumu z majhnim virusnim bremenom so ostali slepljeni in v študiji.

Analiza podatkov bolnikov v stratumu z majhnim virusnim bremenom ni pokazala nobenih dokazljivih razlik med nukleozidnima osnovama, kar zadeva delež bolnikov brez neuspeha zdravljenja 96. teden. Rezultati so prikazani spodaj:

- 88,3 % z ABC/3TC in 90,3 % z TDF/FTC med uporabo z atazanavirjem/ritonavirjem kot tretjim zdravilom, razlika med zdravljenjema -2,0 % (95 % IZ: -7,5 %, 3,4 %),
- 87,4 % z ABC/3TC in 89,2 % z TDF/FTC med uporabo z efavirenzem kot tretjim zdravilom, razlika med zdravljenjema -1,8 % (95 % IZ: -7,5 %, 3,9 %).

Študija CNA109586 (študija ASSERT), je bila multicentrična, odprta, randomizirana študija abakavirja/lamivudina (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) in tenofovirja/emtricitabina (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), vsake od obeh shem uporabljene enkrat na dan z efavirenzem (EFV, 600 mg) pri HLA-B*5701 negativnih bolnikih okuženih s HIV-1, ki še niso prejeli antiretrovirusnega zdravljenja (ART). Virološke rezultate povzema spodnja tabela:

Virusni odziv po 48 tednih ITT-izpostavljene populacije z < 50 kopij/ml TLOVR

	ABC/3TC + EFV (n =192)	TDF/FTC + EFV (n =193)
Celotni odziv	114/192 (59 %)	137/193 (71 %)
Odziv po izhodiščni HIV-1 RNA < 100.000 kopij/ml	61/95 (64 %)	62/83 (75 %)
Odziv po izhodiščni HIV-1 RNA ≥100.000 kopij/ml	53/97 (55 %)	75/110 (68 %)

Po 48 tednih so s shemo ABC/3TC ugotovili manjši delež virološkega odziva kot s TDF/FTC (točkovna ocena razlike med zdravljenjema: 11,6 %, 95 % IZ: 2,2, 21,1).

Predhodno že zdravljeni bolniki

Podatki dveh študij, CAL30001 in ESS30008, so pokazali, da je virološka učinkovitost zdravila Kivexa enkrat na dan pri že zdravljenih bolnikih podobna virološki učinkovitosti abakavirja 300 mg dvakrat na dan skupaj z lamivudinom 300 mg enkrat na dan ali 150 mg dvakrat na dan.

182 bolnikov, pri katerih je pri predhodnem zdravljenju prišlo do virusnega neodziva, je bilo v študiji CAL30001 randomiziranih tako, da so 48 tednov prejeli bodisi zdravilo Kivexa enkrat dnevno bodisi abakavir v odmerku 300 mg dvakrat dnevno in lamivudin v odmerku 300 mg enkrat dnevno, v obeh primerih v kombinaciji s tenofovirjem in PI ali NNRTI. Opaženo je bilo podobno zmanjšanje vrednosti HIV-1 RNA (na osnovi ugotovljene povprečne površine pod krivuljo, zmanjšane za izhodiščne vrednosti), ki kaže, da je skupina, ki je prejela zdravilo Kivexa, enakovredna skupini, ki je prejela abakavir in lamivudin dvakrat dnevno (AAUCMB; -1,65 log₁₀ kopij/ml versus -1,83 log₁₀ kopij/ml; interval zaupanja 95 %; -0,13; 0,38). V obeh skupinah (vključena populacija) je bil po 48 tednih ugotovljen tudi podoben odstotek HIV-1 RNA < 50 kopij/ml (50 % versus 47 %) in < 400 kopij/ml (54 % versus 57 %). Vendar pa, ker so bili v to študijo vključeni le zmerno zdravljeni bolniki in ker izhodiščna obremenitev z virusom med skupinami ni bila enaka, je pri interpretaciji teh rezultatov potrebna previdnost.

260 bolnikov, pri katerih je pri predhodnem zdravljenju z abakavirjem v odmerku 300 mg dvakrat dnevno in lamivudinom v odmerku 150 mg dvakrat dnevno ter PI ali NNRTI prišlo do virusne supresije, je bilo nato v študiji ESS30008 randomiziranih tako, da so 48 tednov bodisi nadaljevali z opisanim režimom zdravljenja bodisi jim je bilo za isto obdobje uvedeno zdravljenje z zdravilom Kivexa in PI ali NNRTI. Rezultati po 48. tednih so pokazali, da je bil v skupini, ki je prejela zdravilo Kivexa, virusni odziv podoben (enakovreden) odzivu v skupini, ki je prejela abakavir in lamivudin (izhajajoč iz odstotka oseb s HIV-1 RNA < 50 kopij/ml (90 % oziroma 85 %; interval zaupanja 95 %; -2,7; 13,5)).

Imetnik dovoljenja za promet za kombinacijo abakavir/lamivudin ni ugotovil ocene genotipske občutljivosti (GSS - *genotypic sensitivity score*). V preglednici so za študijo CAL30001 prikazani deleži že zdravljenih bolnikov, ki so imeli 48. teden HIV-RNA < 50 kopij/ml, po genotipski občutljivosti pri optimiziranem osnovnem zdravljenju. Ocenjen je bil tudi vpliv po opredelitvi IAS-USA pomembnih mutacij za abakavir in lamivudin ter število mutacij, povezanih z odpornostjo proti več NRTI, za število izhodiščnih mutacij na odziv. GSS so bile dobljene iz poročil Monogram; občutljivim virusom so bile dodeljene vrednosti "1-4", odvisno od števila zdravil v shemi, virusom z zmanjšano občutljivostjo pa je bila pripisana vrednost "0". Ocene genotipske občutljivosti izhodiščno niso bile ugotovljene za vse bolnike. Oceno genotipske občutljivosti (GSS) < 2 ali ≥ 2 in uspešno supresijo na < 50 kopij/ml do 48. tedna je imel podoben delež bolnikov v krakih CAL30001 z abakavirjem enkrat na dan in dvakrat na dan.

Delež bolnikov v CAL30001 z < 50 kopijami/ml 48. teden po oceni genotipske občutljivosti pri optimiziranem osnovnem zdravljenju in po številu izhodiščnih mutacij

	ABC/3TC kombinacija v fiksnem odmerku 1-krat/dan (n = 94)				ABC 2-krat/dan +3TC 1-krat/dan (n = 88)
	Število izhodiščnih mutacij ¹				
Ocena genotipske občutljivosti pri optimiziranem osnovnem zdravljenju	Vseh	0-1	2-5	6+	Vseh
≤ 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 %)
Ni znano	8/14 (57 %)	6/14 (43 %)	2/14 (14 %)	0	2/6 (33 %)
Vsi	47/94 (50 %)	30/94 (32 %)	17/94 (18 %)	0	41/88 (47 %)

¹ Po definiciji IAS-USA glavne mutacije na abakavir ali lamivudin in z odpornostjo proti več NRTI povezane mutacije

V študijah CNA109586 (ASSERT) in CNA30021 pri še nezdravljenih (naivnih) bolnikih so genotipske podatke pridobili samo za podskupino bolnikov ob presejanju ali izhodiščno ter za bolnike, ki so izpolnjevali merila virološkega neuspeha. Podatki delne podskupine bolnikov, ki so na voljo za študijo CNA30021, so prikazani v spodnji preglednici, vendar jih je treba tolmačiti previdno. Ocene občutljivosti na zdravilo so bile določene za vsak bolnikov virusni genotip z uporabo algoritma ANRS 2009 genotipske odpornosti HIV-1 proti zdravilu. Vsako zdravilo z občutljivostjo v shemi je dobilo oceno 1, zdravilom, pri katerih algoritem ANRS napoveduje odpornost, pa je bila dodeljena vrednost "0".

Delež bolnikov v CNA30021 z < 50 kopij/ml 48. teden po oceni genotipske občutljivosti pri optimiziranem osnovnem zdravljenju in po številu izhodiščnih mutacij

	ABC 1-krat/dan +3TC 1-krat/dan + EFV 1-krat/dan (n = 384) Število izhodiščnih mutacij ¹				ABC 2-krat/dan +3TC 1-krat/dan + EFV 1-krat/dan (n = 386)
	Vseh	0-1	2-5	6+	Vseh
Ocena genotipske občutljivosti pri optimiziranem osnovnem zdravljenju					
≤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 %)
Vsi	60/125 (48 %)	59/125 (47 %)	1/125 (< 1 %)	0	60/120 (50 %)

¹Glavne mutacije na abakavir ali lamivudin po definiciji IAS-USA (Dec 2009)

Pediatrična populacija

V okviru randomizirane, multicentrične, kontrolirane študije z virusom HIV okuženih pediatričnih bolnikov, so primerjali režima odmerjanja abakavirja in lamivudina enkrat v primerjavi z dvakrat na dan. 1206 pediatričnih bolnikov, starih od 3 mesece do 17 let, so vključili v preskušanje ARROW (COL105677) in so prejeli odmerke v skladu z odmernimi priporočili glede na telesno maso po terapevtskih smernicah Svetovne zdravstvene organizacije (Protiretrovirusno zdravljenje okužbe s HIV pri dojenčkih in otrocih, 2006). Po 36 tednih režima odmerjanja, ki je vključeval abakavir in lamivudin dvakrat na dan, so 669 primernih preiskovancev randomizirali bodisi na nadaljevanje uporabe dvakrat na dan bodisi na prehod na uporabo abakavirja in lamivudina enkrat na dan za vsaj dodatnih 96 tednov. Znotraj te populacije so 104 bolniki, ki tehtajo vsaj 25 kg, prejeli 600 mg abakavirja in 300 mg lamivudina v obliki zdravila Kivexa enkrat na dan z mediano trajanja izpostavljenosti 596 dni.

Pri 669 preiskovancih, randomiziranih v tej študiji, (starih od 12 mesecev do vključno 17 let) je bilo dokazano, da je skupina z odmerjanjem abakavir/lamivudin enkrat na dan neinferiorna skupini z odmerjanjem dvakrat na dan glede na vnaprej opredeljeno mejo neinferiornosti -12 %, kar zadeva primarni opazovani dogodek < 80 kopij/ml v 48. tednu kot tudi v 96. tednu (sekundarni opazovani dogodek) ter vse druge testirane prage (< 200 kopij/ml, < 400 kopij/ml, < 1000 kopij/ml), ki so bili vsi znotraj omenjene meje neinferiornosti. Analize podskupin za testiranje heterogenosti med enkrat in dvakrat na dan niso pokazale značilnih vplivov spola, starosti ali virusnega bremena ob randomizaciji. Sklepi so potrjevali neinferiornost ne glede na metodo analize.

Med 104 bolniki, ki so prejeli zdravilo Kivexa, vključno s tistimi med 40 kg in 25 kg, je bila virusna supresija podobna.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Dokazano je bilo, da je tableta s kombinacijo abakavir/lamivudin v fiksnem odmerku bioekvivalentna ločenemu dajanju lamivudina in abakavirja. To je bilo dokazano z enkratnim odmerkom pri zdravih prostovoljcih (n = 30) s triserno navzkrižno bioekvivalentno študijo: kombinacija abakavir/lamivudin v fiksnem odmerku versus 2 x 300 mg tableti abakavirja in 2 x 150 mg tableti lamivudina (na tešče) versus kombinacija abakavir/lamivudin v fiksnem odmerku dan sočasno z zelo obilnim obrokom. Na osnovi površine pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa

(AUC) in največje koncentracije (C_{max}) je bilo ugotovljeno, da na tešče ni pomembne razlike v obsegu absorpcije vsake izmed učinkovin. Pri dajanju kombinacije abakavir/lamivudin v fiksnem odmerku na tešče ali po hranjenju je bilo ravno tako ugotovljeno, da hrana nima klinično pomembnega vpliva. Rezultati torej kažejo, da se kombinacijo abakavir/lamivudin v fiksnem odmerku lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje. V nadaljevanju so navedene farmakokinetične lastnosti lamivudina in abakavirja.

Absorpcija

Po peroralnem dajanju se abakavir in lamivudin iz prebavil hitro in dobro absorbirata. Pri odraslih znaša absolutna biološka uporabnost peroralno danega abakavirja približno 83 %, peroralno danega lamivudina pa približno 80–85 %. Povprečen čas za dosego največje serumske koncentracije (t_{max}) je pri abakavirju približno 1,5 ure in pri lamivudinu 1,0 uro. Po vnosu abakavirja v enkratnem 600 mg odmerku znaša srednja (CV) C_{max} 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28 %), srednja (CV) AUC_{∞} pa 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21 %). Po peroralnem sedemdnevem dajanju lamivudina v odmerku 300 mg enkrat dnevno znaša srednja C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja 2,04 $\mu\text{g/ml}$ (26 %), srednja (CV) AUC_{24} pa 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21 %).

Porazdelitev

Študije z intravensko danim abakavirjem in lamivudinom so pokazale, da znaša srednji navidezni volumen porazdelitve 0,8 l/kg za abakavir in 1,3 l/kg za lamivudin. Študije vezave na plazemske proteine *in vitro* kažejo, da se abakavir pri terapevtskih koncentracijah le slabo do zmerno (~ 49 %) veže na humane plazemske proteine. To kaže na majhno verjetnost interakcij z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja vezave na plazemskih proteinih.

Podatki kažejo, da abakavir in lamivudin prehajata v centralni živčni sistem (CŽS) in dosežeta cerebrospinalno tekočino (CST). Študije z abakavirjem kažejo, da je razmerje med CST in plazemsko AUC med 30 do 44 %. Če se abakavir daje v odmerku 600 mg dvakrat dnevno, so opazovane vrednosti največjih koncentracij 9-krat večje od IC_{50} abakavirja (0,08 $\mu\text{g/ml}$ ali 0,26 μM). Od 2 do 4 ure po peroralnem dajanju je bilo srednje razmerje koncentracij lamivudina CST/serum približno 12 %. Dejanski obseg penetracije lamivudina v CŽS in korelacija s klinično učinkovitostjo nista znana.

Biotransformacija

Abakavir se v glavnem presnavlja v jetrih, približno 2 % prejetega odmerka pa se v nespremenjeni obliki izloči preko ledvic. Pri človeku se abakavir v glavnem presnavlja z alkoholno dehidrogenazo in glukuronidacijo, pri čemer nastane 5'-karboksilna kislina in 5'-glukuronid, ki predstavljata približno 66 % prejetega odmerka. Ta presnovka se v glavnem izločata z urinom.

Presnova lamivudina le v manjši meri prispeva k njegovemu izločanju. Lamivudin se v glavnem izloča preko ledvic v nespremenjeni obliki. Verjetnost presnovnih interakcij z drugimi zdravili je majhna zaradi majhnega obsega jetrne presnove (od 5 do 10 %).

Izločanje

Srednji razpolovni čas abakavirja znaša približno 1,5 ure. Po večkratnem peroralnem dajanju abakavirja v odmerku 300 mg dvakrat dnevno ne prihaja do pomembnega kopičenja abakavirja. Izločanje abakavirja poteka preko presnove v jetrih, presnovki pa se nato pretežno izločijo z urinom. Približno 83 % prejetega odmerka abakavirja se izloči v obliki presnovkov ali v nespremenjeni obliki z urinom, ostanek se izloči z blatom.

Opazovan eliminacijski razpolovni čas lamivudina znaša od 5 do 7 ur. Srednja vrednost sistemskega očistka lamivudina je približno 0,32 l/h/kg, pri čemer glavni delež odpade na ledvični očistek (> 70 %), ki poteka preko organskega kationskega transportnega sistema. Študije pri bolnikih z ledvično okvaro so pokazale, da ledvična disfunkcija vpliva na izločanje lamivudina. Zdravila Kivexa ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 50 ml/min, saj obvezno

prilagajanje odmerka ni možno (glejte poglavje 4.2).

Znotrajcelične farmakokinetične lastnosti

V študiji, kjer je 20 z virusom HIV okuženih bolnikov prejelo abakavir v odmerku 300 mg dvakrat dnevno, pri čemer je bil pred obdobjem 24-urnega jemanja vzorcev dan le en 300 mg odmerek, je bil geometrični srednji terminalni znotrajcelični razpolovni čas karbovir-TP v stanju dinamičnega ravnovesja 20,6 ur. Za primerjavo: v isti študiji je bil geometrični srednji razpolovni čas abakavirja v plazmi 2,6 ure. V navzkrižni študiji pri 27 bolnikih, okuženih z virusom HIV, je bila znotrajcelična izpostavljenost karbovir-TP-ju večja pri režimu odmerjanja abakavirja 600 mg enkrat na dan ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max24,ss} + 99\%$ in $C_{trough} + 18\%$) kot pri režimu odmerjanja 300 mg dvakrat na dan. Pri bolnikih, ki so prejeli lamivudin v odmerku 300 mg enkrat dnevno, je bil terminalni znotrajcelični razpolovni čas lamivudin-TP 16–19 ur, razpolovni čas lamivudina v plazmi pa 5–7 ur. V navzkrižni študiji pri 60 zdravih prostovoljcih so bili znotrajcelični farmakokinetični parametri lamivudin-TP-ja pri režimu odmerjanja lamivudina 300 mg enkrat na dan podobni ($AUC_{24,ss}$ in $C_{max24,ss}$) ali manjši ($C_{trough} - 24\%$) kot pri režimu odmerjanja lamivudina 150 mg dvakrat na dan. Ti podatki na splošno podpirajo uporabo lamivudina v odmerku 300 mg in abakavirja v odmerku 600 mg enkrat dnevno za zdravljenje bolnikov, okuženih z virusom HIV. Še več, učinkovitost in varnost takšne kombinacije, dane enkrat dnevno, je bila dokazana s ključno klinično študijo (CNA30021- Glejte *Klinične izkušnje*).

Posebne populacije bolnikov

Jetrna okvara

Farmakokinetični podatki so bili pridobljeni za abakavir in lamivudin posamezno.

Abakavir se v prvi vrsti presnavlja v jetrih. Farmakokinetične lastnosti abakavirja so preučevali pri bolnikih z blago jetrno okvaro (Child-Pugh ocena 5–6), ki so prejeli abakavir v enkratnem 600 mg odmerku. V območju 10,4 do 54,8 ug.h/ml je bila srednja vrednost AUC 24,1 ug.h/ml. Rezultati so pokazali, da je bila AUC abakavirja povečana v povprečju za 1,89-krat [1,32; 2,70]; 90 % interval zaupanja, eliminacijski razpolovni čas pa v povprečju za 1,58-krat [1,22; 2,04]; 90 % interval zaupanja. Ker je pri bolnikih z blago jetrno okvaro izpostavljenost abakavirju precej variabilna, pri tej populaciji bolnikov ne moremo podati dokončnih priporočil glede zmanjšanja odmerka.

Podatki, pridobljeni pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro kažejo, da jetrna disfunkcija na farmakokinetične lastnosti lamivudina znatneje ne vpliva.

Na podlagi podatkov pridobljenih za abakavir, se zdravilo Kivexa ne priporoča pri bolnikih, ki imajo zmerno ali hudo jetrno okvaro.

Ledvična okvara

Farmakokinetični podatki so bili pridobljeni za abakavir in lamivudin posamezno. Abakavir se v prvi vrsti presnavlja v jetrih, pri čemer se ga 2 % izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Pri bolnikih s terminalnim stadijem ledvične bolezni je farmakokinetika abakavirja podobna kot pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem. Študije z lamivudinom kažejo, da so pri bolnikih z ledvično disfunkcijo plazemske koncentracije (AUC) zaradi manjšega očistka povečane. Zdravila Kivexa ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 50 ml/min, saj obvezno prilagajanje odmerka ni možno.

Starostniki

Za bolnike, starejše od 65 let, podatki o farmakokinetičnih lastnostih niso na voljo.

Otroci

Pri otrocih se abakavir hitro in dobro absorbira iz peroralnih farmacevtskih oblik. Pediatrične farmakokinetične študije so pokazale, da odmerjanje enkrat na dan zagotavlja ekvivalentno AUC_{24} kot

odmerjanje enakega celotnega dnevnega odmerka dvakrat na dan tako za peroralno raztopino kot tablete.

Pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 12 let, je bila absolutna biološka uporabnost lamivudina (približno 58-66 %) nižja in bolj variabilna. Pediatrične farmakokinetične študije s tabletami so pokazale, da odmerjanje enkrat na dan zagotavlja ekvivalentno AUC₂₄ kot odmerjanje enakega celotnega dnevnega odmerka dvakrat na dan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Z izjemo negativnega mikronukleus testa, izvedenega *in vivo* na podganah, drugi podatki o učinkih kombinacije abakavir in lamivudin pri živalih niso na voljo.

Mutagenost in karcinogenost

Niti abakavir niti lamivudin nista pokazala mutagenosti pri testih na bakterijah, vendar pa, skladno z drugimi nukleozidnimi analogi, inhibirata replikacijo celične DNK v *in vitro* testih na celicah sesalcev, npr. celicah mišjega limfoma. Rezultati mikronukleus testa, izvedenega *in vivo* na podganah s kombinacijo abakavirja in lamivudina so bili negativni.

Pri odmerkih, ki so dali od 40- do 50-krat večje plazemske koncentracije od terapevtskih, lamivudin *in vivo* ni pokazal nobenega genotoksičnega delovanja. Abakavir ima šibek potencial, da pri visokih testnih koncentracijah tako *in vitro* kot *in vivo* povzroča poškodbo kromosomov.

Karcinogeni potencial kombinacije abakavir in lamivudin ni bil raziskovan. V raziskavah karcinogenosti pri dolgoročni peroralni uporabi na podganah in miših lamivudin ni pokazal karcinogenega potenciala. Študije karcinogenosti peroralno danega abakavirja pri miših in podganah so pokazale večjo pogostnost pojava malignih in nemalignih tumorjev. Maligni tumorji so se pri samcih obeh vrst pojavljali na prepucialnih žlezah, pri samicah obeh vrst pa na žlezah klitoris. Pri podganah so se pri samcih pojavljali na ščitnici, pri samicah pa na jetrih, sečnem mehurju, bezgavkah in v podkožju.

Do večine omenjenih tumorjev je prišlo pri dajanju najvišjih odmerkov abakavirja, to je 330 mg/kg/dan pri miših in 600 mg/kg/dan pri podganah. Izjema je bil tumor na prepucialnih žlezah, ki se je pri miših pojavil pri odmerku 110 mg/kg/dan. Sistemska izpostavljenost, ki na miših in podganah ni imela še nobenega karcinogenega učinka, je bila ekvivalentna 3-kratni oziroma 7-kratni sistemske izpostavljenosti med zdravljenjem človeka. Čeprav klinična pomembnost teh ugotovitev ni znana, ti podatki kažejo, da pri človeku potencialna klinična korist prevlada nad tveganjem zaradi karcinogenosti.

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih

Toksikološke študije so pokazale, da je abakavir povečal maso jeter pri podganah in opicah. Klinični pomen tega podatka ni znan. V kliničnih študijah ni dokazov, da bi bil abakavir hepatotoksičen. Prav tako pri človeku niso opazili avtoindukcije presnove abakavirja ali indukcije presnove drugih zdravil, ki se presnavljajo v jetrih.

Pri miših in podganah so po dveletnem dajanju abakavirja opazili blago degeneracijo miokarda. Sistemske izpostavljenosti so bile ekvivalentne od 7- do 24-kratni sistemske izpostavljenosti, kakršna se pričakuje pri človeku. Klinična pomembnost tega podatka ni bila ugotovljena.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V raziskavah vplivov na sposobnost razmnoževanja na živalih je bilo dokazano, da tako lamivudin kot abakavir prehajata skozi placentno.

V raziskavah na živalih lamivudin ni pokazal teratogenih učinkov, obstajajo pa indikacije za povečano embrionalno smrtnost kuncev, in to že pri relativno nizkih sistemskih izpostavljenostih, ki so primerljive s tistimi doseženimi pri ljudeh. Pri podganah podobnega učinka niso opazili, tudi pri zelo visoki sistemski izpostavljenosti ne.

Abakavir je pokazal embrionalno in fetalno toksičnost pri podganah, ne pa tudi pri kuncih. Med drugim so pri njih ugotovili zmanjšanje teže fetusov, edem fetusov, porast skeletnih sprememb/malformacij, zgodnje intrauterine pogine in mrtvorodnost. Iz teh ugotovitev o embrio-fetalni toksičnosti se zaključki o teratogenem potencialu abakavirja ne morejo podati.

Študija plodnosti pri podganah je pokazala, da abakavir in lamivudin ne vplivata na plodnost samcev ali samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob

Obloga tablete

Opadry Orange YS-1-13065-A, ki vsebuje:
hipromelozo
titanov dioksid
makrogol 400
polisorbat 80
sončno rumeno FCF (E110)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

30 tablet v motno belih (PVC/PVDC/aluminij/papir) pretisnih omotih varnih za otroke.
Pakiranje po več enot z 90 (3 pakiranja po 30) tabletami v motno belih (PVC/PVDC/aluminij/papir) pretisnih omotih varnih za otroke.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 17. december 2004
Datum zadnjega podaljšanja: 17. november 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARBO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serije

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vskršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

EU RMP za zdravila z abakavirjem (ABC) (Ziagen, Kivexa in Trizivir) vključuje naslednji načrt za zmanjšanje tveganj v zvezi s preobčutljivostnimi reakcijami na abakavir, ki so pomembno ugotovljeno tveganje:

Skrbi glede varnosti	Preobčutljivost na ABC (vključno s tveganjem za zmanjšano klinično pozornost na preobčutljivostne reakcije na ABC po presejanju HLA-B*5701).
Rutinske aktivnosti za	EU SPC vsebuje podrobne informacije in nasvete v zvezi s

Skrbi glede varnosti	Preobčutljivost na ABC (vključno s tveganjem za zmanjšano klinično pozornost na preobčutljivostne reakcije na ABC po presejanju HLA-B*5701).
zmanjšanje tveganja	preobčutljivostnimi reakcijami na ABC
Dodatna aktivnost za zmanjšanje tveganja	Cilj in utemeljitev: Povečanje razumevanja in ozaveščenosti o preobčutljivostnih reakcijah na ABC.
	Predlagani ukrepi: Zagotovitev posodobljenih izobraževalnih gradiv o preobčutljivostnih reakcijah na ABC za zdravnike v državah, v katerih ima imetnik dovoljenja za promet dovoljenje za promet z ABC.
	Merila, ki jih je treba uporabiti za preverjanje uspeha predlagane aktivnosti za zmanjšanje tveganja: Implementiranje izobraževalnega programa bo nadziral imetnik dovoljenja za promet z revizijami.
	Predlagano obdobje za pregled: Gradiva bodo pregledana letno.

Izobraževalni program o preobčutljivostnih reakcijah na ABC je že udejanjen od prve odobritve ABC kot zdravila z eno učinkovino, ZIAGEN (ZDA, december 1998, EU julij 1999).

Ključni elementi, vključeni v izobraževalno gradivo za povečanje razumevanja in ozaveščenosti o preobčutljivostnih reakcijah na ABC in razširitev informacij, ki so že vključene v trenutno odobreni SPC za EU:

1. Diagnoza preobčutljivostne reakcije na abakavir

Glavni simptomi, povezani s preobčutljivostnimi reakcijami na ABC so povišana telesna temperatura (~80 %), izpuščaj (~70 %), gastrointestinalni simptomi (> 50 %), npr. navzea, bolečine v trebuhu, bruhanje in driska, splošno slabo počutje, utrujenost in glavobol (~50 %) in drugi simptomi (~30 %), npr. simptomi s strani dihal, sluznic in kostno-mišični simptomi.

Na podlagi omenjenega je treba bolnikom naročiti, naj se takoj posvetujejo s svojim zdravnikom, da bodo ugotovili, ali morajo prenehati jemati abakavir, če:

- se pojavi izpuščaj na koži ALI
- če se pojavi 1 ali več simptomov iz vsaj 2 od naslednjih skupin:
 - povišana telesna temperatura
 - težko dihanje, vnetje žrela ali kašelj
 - navzea ali bruhanje ali driska ali bolečine v trebuhu
 - izredna utrujenost ali bolečnost ali splošno slabo počutje

2. Farmakogenetsko testiranje

HLA-B*5701 je edini ugotovljeni farmakogenetski označevalec, ki je dosledno povezan s klinično diagnozo preobčutljivostnih reakcij na ABC. Toda nekateri bolniki s sumom na preobčutljivostno reakcijo na ABC so lahko brez alela HLA-B*5701.

Pred uvedbo zdravljenja z abakavirjem morajo zdravniki izvesti presejanje za HLA-B*5701. Status HLA-B*5701 je vedno treba dokumentirati in ga pred začetkom zdravljenja pojasniti bolniku. Klinična diagnoza suma na preobčutljivost na ABC ostaja temelj za klinično odločanje. Presejanje HLA-B*5701 glede tveganja za preobčutljivost na ABC ne sme pri osebah, ki prejemajo ABC, nikdar biti nadomestilo za ustrezno klinično pozornost in vodenje bolnika. Če preobčutljivosti na ABC na podlagi kliničnih ugotovitev ni mogoče izključiti, je treba ABC trajno prenehati uporabljati in se ga ne

sme ponovno uvesti, ne glede na rezultate presejanja za HLA-B*5701. Tudi pri bolnikih, ki nimajo znanega statusa HLA-B*5701 in so v preteklosti prenašali abakavir, je priporočljivo izvesti presejanje pred ponovno uvedbo zdravljenja z abakavirjem.

3. Obvladovanje preobčutljivostnih reakcij na ABC

Ne glede na status HLA-B*5701 morajo bolniki, pri katerih je ugotovljena preobčutljivostna reakcija, nemudoma prenehati z jemanjem abakavirja. Simptomi se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem z ABC, a se po navadi pojavijo v prvih 6 tednih zdravljenja. Če se s prenehanjem zdravljenja z abakavirjem po pojavu preobčutljivosti odlaša, lahko pride do takojšnje in življenjsko nevarne reakcije. Po prekinitvi zdravljenja z abakavirjem, je treba simptome reakcije obravnavati v skladu z lokalnimi standardi oskrbe. Ponovna uporaba ("rechallenge") lahko povzroči hitrejšo in hujšo reakcijo, ki je lahko smrtna. Ponovna uporaba oz. provokacijsko testiranje je zato kontraindicirano.

4. Študije primerov preobčutljivosti

Izobraževalno gradivo vključuje 3 modelne študije primerov za prikaz različnih kliničnih scenarijev in njihovega obvladovanja.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE****1. IME ZDRAVILA**

Kivexa 600 mg/300 mg filmsko obložene tablete
abakavir/lamivudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg abakavirja (v obliki sulfata) in 300 mg lamivudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sončno rumeno FCF (E110), za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Odtrgajte priloženo opozorilno kartico, ki vsebuje pomembne informacije o varnosti.

OPOZORILO! V primeru kakršnih koli simptomov, ki bi lahko bili povezani s preobčutljivostno reakcijo, se NEMUDOMA obrnite na svojega zdravnika.

“Povlecite tukaj.”

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/298/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kivexa

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja nalepka za pakiranje po 90 (3 pakiranja po 30 filmsko obloženih tablet) (z Blue Box) ovitih v prozorno plastično folijo

1. IME ZDRAVILA

Kivexa 600 mg/300 mg filmsko obložene tablete
abakavir/lamivudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg abakavirja (v obliki sulfata) in 300 mg lamivudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sončno rumeno FCF (E110), za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Pakiranje po več enot vsebuje 90 (3 pakiranja po 30) filmsko obloženih tablet.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

OPOZORILO! V primeru kakršnih koli simptomov, ki bi lahko bili povezani s preobčutljivostno reakcijo, se NEMUDOMA obrnite na svojega zdravnika.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/298/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**Pakiranje po več enot po 90 (3 pakiranja po 30 filmsko obloženih tablet) – brez blue box -
ZUNANJA ŠKATLA ENOTE S PRETISNIMI OMOTI
30 TABLET**

1. IME ZDRAVILA

Kivexa 600 mg/300 mg filmsko obložene tablete
abakavir/lamivudin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg abakavirja (v obliki sulfata) in 300 mg lamivudina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sončno rumeno FCF (E110), za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet
Sestavni del pakiranja po več enot, ki se ne prodaja ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Odtrgajte priloženo opozorilno kartico, ki vsebuje pomembne informacije o varnosti.

OPOZORILO! V primeru kakršnih koli simptomov, ki bi lahko bili povezani s preobčutljivostno reakcijo, se NEMUDOMA obrnite na svojega zdravnika.

“Povlecite tukaj.”

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

kivexa

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

Kivexa 600 mg/300 mg tablete
abakavir/lamivudin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ViiV Healthcare BV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

OPOZORILNA KARTICA ZA TABLETE KIVEXA

STRAN 1

POMEMBNO – OPOZORILNA KARTICA
Tablete Kivexa (abakavir / lamivudin)
To kartico imejte vedno pri sebi!

Ker zdravilo Kivexa vsebuje abakavir, se lahko pri nekaterih bolnikih, ki ga jemljejo, pojavi preobčutljivostna reakcija (huda alergijska reakcija). Če boste v primeru preobčutljivostne reakcije nadaljevali z jemanjem zdravila Kivexa, lahko preobčutljivostna reakcija **ogrozi vaše življenje**.

NEMUDOMA SE POSVETUJTE S SVOJIM ZDRAVNIKOM, ali morate morda prenehati z jemanjem zdravila Kivexa, če se pri vas pojavi:

- 1) **kožni izpuščaj ALI**
- 2) **eden ali več simptomov iz vsaj DVEH naslednjih skupin:**
 - povišana telesna temperatura,
 - zasoplost, boleče žrelo ali kašelj,
 - siljenje na bruhanje ali bruhanje ali driska ali bolečine v trebuhu,
 - huda utrujenost ali bolečine ali splošno slabo počutje.

Če ste zdravilo Kivexa prenehali jemati zaradi preobčutljivostne reakcije, zdravila Kivexa ali katerega koli drugega zdravila, ki vsebuje abakavir (npr. zdravilo Ziagen, Triumeq ali Trizivir) **NE SMETE NIKOLI VEČ VZETI**, saj lahko v **nekaj urah** pride do smrtno nevarnega znižanja krvnega tlaka ali smrti.

(glejte hrbtno stran kartice)

STRAN 2

Če mislite, da imate preobčutljivostno reakcijo na zdravilo Kivexa, se morate nemudoma posvetovati s svojim zdravnikom. Spodaj si zapišite podatke o svojem zdravniku:

Zdravnik: Tel. št.:

Če vaš zdravnik ni dosegljiv, morate nujno poiskati zdravniško pomoč drugje (npr. na urgentnem oddelku najbližje bolnišnice).

Če imate o zdravilu Kivexa kakršno koli vprašanje, se lahko obrnete na [vnešeno bo ime in telefonska številka lokalnega predstavništva]

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Kivexa 600 mg/300 mg filmsko obložene tablete *abakavir/lamivudin*

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

POMEMBNO — Preobčutljivostne reakcije

Zdravilo Kivexa vsebuje abakavir (ki je tudi zdravilna učinkovina v zdravilih, kot so zdravila **Trizivir, Triumeq** in **Ziagen**). Nekaterim bolnikom, ki jemljejo abakavir, se lahko pojavi **preobčutljivostna reakcija** (resna alergijska reakcija), ki je lahko življenjsko nevarna, če še naprej jemljejo zdravila, ki vsebujejo abakavir.

Natančno preberite vse informacije v okviru "Preobčutljivostne reakcije" v poglavju 4.

Pakiranje zdravila Kivexa vsebuje **opozorilno kartico** kot opozorilo o preobčutljivosti na abakavir za vas in medicinsko osebje. **Kartico odtrgajte in jo imejte vedno pri sebi.**

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Kivexa in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Kivexa
3. Kako jemati zdravilo Kivexa
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Kivexa
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Kivexa in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Kivexa se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV (virusom humane imunske pomanjkljivosti) pri odraslih, mladostnikih in otrocih, ki tehtajo vsaj 25 kg.

Zdravilo Kivexa vsebuje dve zdravilni učinkovini: abakavir in lamivudin. Spadata v skupino protiretrovirusnih zdravil, ki jih imenujemo *zaviralci nukleozidne reverzne transkriptaze (ZVRT)*.

Zdravilo Kivexa okužbe s HIV ne ozdravi, ampak zmanjša količino virusa v telesu in jo vzdržuje na nizki ravni. Poveča tudi število celic CD4 v vaši krvi. Celice CD4 so vrsta belih krvnih celic, ki so pomembne za premagovanje okužb.

Na zdravilo Kivexa se ne odzovejo vsi bolniki enako. Zdravnik bo spremljal učinkovitost vašega zdravljenja.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Kivexa

Ne uporabljajte zdravila Kivexa:

- če ste **alergični** na abakavir (ali katerokoli drugo zdravilo, ki vsebuje abakavir – npr. zdravilo **Trizivir, Triumeq** ali **Ziagen**), lamivudin ali katerokoli sestavino tega zdravila (*navedeno v poglavju 6*);

Natančno preberite vse informacije o preobčutljivostnih reakcijah v poglavju 4.

Posvetujte se z zdravnikom, če menite, da se to nanaša na vas. Ne jemljite zdravila Kivexa.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Kivexa

Nekateri bolniki, ki jemljejo zdravilo Kivexa ali druga kombinirana zdravila za zdravljenje okužbe s HIV, imajo večje tveganje resnih neželenih učinkov. Zavedati se morate, da je tveganje večje:

- če imate **zmerno ali hudo bolezen jeter**;
- če ste kdaj imeli **bolezen jeter**, vključno s hepatitisom B ali C (če imate okužbo s hepatitisom B, ne prenehajte jemati zdravila Kivexa brez nasveta vašega zdravnika, saj se lahko hepatitis ponovi);
- če imate **prekomerno telesno maso** (še posebej, če ste ženska);
- če imate **težave z ledvicami**.

Pred začetkom jemanja zdravila Kivexa se posvetujte zm zdravnikom, če kaj od tega velja za vas. Morda boste med jemanjem tega zdravila potrebovali dodatne preglede, vključno s preiskavami krvi. **Za več informacij glejte poglavje 4.**

Preobčutljivostne reakcije na abakavir

Tudi pri bolnikih, ki nimajo gena HLA-B*5701, se lahko pojavi **preobčutljivostna reakcija** (huda alergijska reakcija).

Natančno preberite vse informacije o preobčutljivostnih reakcijah v poglavju 4 tega navodila.

Tveganje za srčni infarkt

Ni mogoče izključiti, da abakavir poveča tveganje za srčni infarkt.

Zdravniku morate povedati, če imate kakšne težave s srcem, če kadite, ali če imate druge bolezni, ki lahko povečajo tveganje koronarne bolezni srca (npr. visok krvni tlak ali sladkorno bolezen). Ne nehajte jemati zdravila Kivexa, razen če vam to svetuje zdravnik.

Bodite pozorni na pomembne simptome

Nekaterim bolnikom, ki jemljejo zdravila za zdravljenje okužbe s HIV se pojavijo druge motnje, ki so lahko resne. Medtem ko jemljete zdravilo Kivexa, morate biti seznanjeni s pomembnimi znaki in simptomi, na katere morate biti pozorni.

Preberite informacije v poglavju 4 "Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe s HIV" v tem navodilu.

Zaščitite druge ljudi

Okužba s HIV se širi s spolnim stikom z okuženo osebo ali s prenosom okužene krvi (npr. s skupno uporabo injekcijskih igel). Med jemanjem tega zdravila lahko še vedno prenesete okužbo s HIV na druge, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša. Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi.

Druga zdravila in zdravilo Kivexa

Povejte zdravniku ali farmacevtu, če jemljete katera druga zdravila, ali ste jih pred kratkim jemali, vključno z zdravili rastlinskega izvora ali drugimi zdravili, ki ste jih kupili brez recepta.

Zdravniku ali farmacevtu morate vedno povedati, če med zdravljenjem z zdravilom Kivexa začnete prejemati kakšno novo zdravilo.

Zdravila, ki se ne smejo uporabljati skupaj z zdravilom Kivexa:

- emtricitabin, za zdravljenje **okužbe s HIV**,
- druga zdravila, ki vsebujejo lamivudin, ki se uporablja za zdravljenje **okužbe s HIV** ali **okužbe s hepatitisom B**,

- visoki odmerki antibiotika **trimetoprima/sulfametoksazola**,
 - kladribin, ki se uporablja pri zdravljenju **dlakastocelične levkemije**.
- Povejte svojemu zdravniku**, če se zdravite s katerikoli od teh zdravil.

Nekatera zdravila medsebojno delujejo z zdravilom Kivexa

Med takšnimi so:

- **fenitoin** za zdravljenje **epilepsije**;
Zdravniku morate povedati, če jemljete fenitoin. Zdravnik vas bo morda moral med jemanjem zdravila Kivexa spremljati.
- **metadon**, ki se uporablja kot **nadomestilo za heroin**. Abakavir poveča hitrost odstranjevanja metadona iz telesa. Če jemljete metadon, vas bodo spremljali glede odtegnitvenih simptomov. Morda bo treba spremeniti odmerek metadona.
Zdravniku morate povedati, če jemljete metadon.
- redna uporaba zdravil (večinoma raztopine), ki vsebujejo **sorbitol ali druge sladkorne alkohole** (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol);
Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če jemljete katerokoli od teh zdravil.

Nosečnost

Zdravila Kivexa ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo. Zdravilo Kivexa in podobna zdravila lahko povzročijo neželene učinke pri nerojenem otroku. Če ste zdravilo Kivexa jemali med nosečnostjo, vas lahko zdravnik naroči na redne preiskave krvi in druge diagnostične preiskave, da bo spremljal razvoj vašega otroka. Pri otrocih, katerih matere so med nosečnostjo jemale nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitors), je korist zaradi zaščite proti HIV odtehtala tveganje zaradi neželenih učinkov.

Dojenje

Ženske, ki so HIV pozitivne, ne smejo dojiti, ker se lahko okužba s HIV z mlekom prenese na otroka. Majhna količina sestavin zdravila Kivexa lahko prehaja v materino mleko.

Če dojite ali razmišljate o dojenju:

se takoj posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Kivexa lahko povzroči neželene učinke, ki lahko vplivajo na vašo sposobnost upravljanja vozil ali strojev.

Posvetujte se z zdravnikom o vaši sposobnosti za upravljanje vozil ali strojev, medtem ko jemljete zdravilo Kivexa.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah Kivexa tablet

Zdravilo Kivexa vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110), ki lahko pri nekaterih osebah povzroči alergijske reakcije.

3. Kako jemati zdravilo Kivexa

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek zdravila Kivexa za odrasle, mladostnike in otroke, ki tehtajo 25 kg ali več, je ena tableta na dan.

Tablete zaužijte cele z nekaj vode. Zdravilo Kivexa lahko vzamete s hrano ali brez.

Bodite v rednih stikih z zdravnikom.

Zdravilo Kivexa pomaga obvladovati vašo bolezen. Jemati ga morate redno vsak dan, da se vaša bolezen ne bo slabšala. Še vedno pa se vam lahko pojavijo druge okužbe in bolezni, povezane z okužbo s HIV.

Bodite v stiku s svojim zdravnikom in ne nehajte jemati zdravila Kivexa brez zdravnikovega nasveta.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Kivexa, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč zdravila Kivexa, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, ali se za dodatne nasvete obrnite na oddelek nujne pomoči najbližje bolnišnice.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Kivexa

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Nato nadaljujte z vašim zdravljenjem kot prej.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Pomembno je, da zdravilo Kivexa jemljete redno, kajti če ga jemljete v nerednih presledkih, obstaja večja verjetnost za preobčutljivostno reakcijo.

Če ste prenehali jemati zdravilo Kivexa

Če ste zdravilo Kivexa prenehali jemati zaradi kakršnegakoli razloga – še zlasti če menite, da imate neželene učinke, ali ker imate druge bolezni:

se posvetujte s svojim zdravnikom, preden znova začnete jemati zdravilo. Zdravnik bo preveril, ali so bili simptomi povezani s preobčutljivostno reakcijo. Če zdravnik oceni, da so morda povezani, **vam bo naročil, da ne smete nikdar več jemati zdravila Kivexa ali drugih zdravil, ki vsebujejo abakavir (npr. Trizivir, Triumeq ali Ziagen).** Pomembno je, da ta nasvet upoštevate.

Če vam zdravnik svetuje, da lahko zdravilo Kivexa začnete jemati znova, vam bo morda naročil, da prvi odmerek vzamete na mestu, kjer bo nemudoma na voljo zdravniška pomoč, če bi jo potrebovali.

4. Možni neželeni učinki

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Med zdravljenjem okužbe s HIV je težko reči, ali je nek simptom neželen učinek zdravila Kivexa ali drugih zdravil, ki jih jemljete, ali pa je posledica same okužbe s HIV. **Zato je zelo pomembno, da se s svojim zdravnikom pogovorite o vseh spremembah, ki jih opazite glede vašega zdravja.**

Tudi pri bolnikih, ki nimajo gena HLA-B*5701, se lahko pojavi **preobčutljivostna reakcija** (huda alergijska reakcija), ki je v tem navodilu opisana pod naslovom »Preobčutljivostne reakcije«.

Zelo pomembno je, da preberete in razumete informacije o tej hudi reakciji.

Poleg spodaj naštetih neželenih učinkov zdravila Kivexa se lahko med kombiniranim zdravljenjem okužbe s HIV pojavijo še druge spremembe.

Pomembno je, da preberete odlomek pod naslovom "Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe s HIV" v nadaljevanju tega poglavja.

Preobčutljivostne reakcije

Zdravilo Kivexa vsebuje **abakavir** (ki je tudi zdravilna učinkovina zdravil **Trizivir**, **Triumeq** in **Ziagen**). Abakavir lahko povzroči hudo alergijsko reakcijo znano kot preobčutljivostna reakcija. Te preobčutljivostne reakcije so pogosteje opazili pri ljudeh, ki so jemali zdravila, katera so vsebovala abakavir.

Komu se pojavijo te reakcije?

Preobčutljivostna reakcija na abakavir se lahko pojavi vsakomur, ki jemlje zdravilo Kivexa, in je lahko življenjsko nevarna, če nadaljuje z jemanjem zdravila Kivexa.

Pojav te reakcije je verjetnejši, če imate gen **HLA-B*5701** (vendar se vam reakcija lahko pojavi, tudi če nimate tega gena). Testiranje za ta gen ste morali opraviti, preden vam je zdravnik predpisal zdravilo Kivexa. **Če veste, da imate ta gen, morate to zdravniku povedati, preden vzamete zdravilo Kivexa.**

V kliničnem preskušanju se je približno pri 3 do 4 od 100 bolnikov, ki so prejeli abakavir in niso imeli gena HLA-B*5701, pojavila preobčutljivostna reakcija (huda alergijska reakcija).

Kakšni so simptomi?

Najpogostejša simptoma sta:

- **povišana telesna temperatura in izpuščaj na koži.**

Drugi pogosti simptomi so:

- slabost, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, huda utrujenost.

Med drugimi simptomi so še:

Bolečine v sklepih ali mišicah, oteklost vratu, kratka sapa, vnetje žrela, kašelj, občasn glavobol, vnetje očne veznice (konjunktivitis), razjede v ustih, nizek krvni tlak, mravljinčenje ali omrtvelost rok ali nog.

Kdaj se pojavijo te reakcije?

Preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem z zdravilom Kivexa, a so verjetnejše v prvih 6 tednih zdravljenja.

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom:

- 1 če se vam pojavi izpuščaj na koži ALI**
- 2 če se vam pojavijo simptomi iz vsaj 2 od naslednjih skupin:**
 - povišana telesna temperatura,
 - zasoplost, vnetje žrela ali kašelj,
 - slabost ali bruhanje, driska ali bolečine v trebuhu,
 - huda utrujenost ali bolečnost, splošen občutek bolezn.

Zdravnik vam bo morda svetoval, da nehate jemati zdravilo Kivexa.

Če ste prenehali jemati zdravilo Kivexa

Če ste zdravilo Kivexa prenehali jemati zaradi preobčutljivostne reakcije, ga **ne smete vzeti NIKOLI VEČ; prav tako ne smete nikoli več vzeti kakšnega drugega zdravila, ki vsebuje abakavir (npr. zdravilo Trizivir, Triumeq ali Ziagen)**. Če ga vzamete, se vam lahko krvni tlak v nekaj urah nevarno zniža, kar lahko povzroči smrt.

Če ste zdravilo Kivexa prenehali jemati zaradi kakršnegakoli razloga – še zlasti če menite, da imate neželene učinke, ali ker imate druge bolezni:

Posvetujte se z zdravnikom, preden ga začnete jemati znova. Zdravnik bo preveril, ali so bili simptomi povezani s preobčutljivostno reakcijo. Če bo ocenil, da so morda povezani s preobčutljivostno reakcijo, **vam bo naročil, da ne smete nikdar več jemati zdravila Kivexa ali drugih zdravil, ki vsebujejo abakavir (npr. zdravilo Trizivir, Triumeq ali Ziagen).** Pomembno je, da ta nasvet upoštevate.

Občasno so se preobčutljivostne reakcije pojavile pri ljudeh, ki so znova začeli jemati zdravila, ki vsebujejo abakavir in so imeli prej, preden so ga prenehali jemati, le enega od simptomov z opozorilne kartice.

Zelo redko so se preobčutljivostne reakcije pojavile pri bolnikih, ki so znova začeli jemati zdravila, ki vsebujejo abakavir, pa niso imeli prej, preden so ga prenehali jemati, nobenih preobčutljivostnih simptomov.

Če vam zdravnik svetuje, da lahko zdravilo Kivexa začnete jemati znova, vam bo morda naročil, da prvi odmerek vzamete na mestu, kjer bo nemudoma na voljo zdravniška pomoč, če bi jo potrebovali.

Če ste preobčutljivi na zdravilo Kivexa, vrnite vse neporabljene tablete tega zdravila, da se varno uničijo. Za nasvet prosite zdravnika ali farmacevta.

Škatlica zdravila Kivexa vsebuje **opozorilno kartico**, ki opozori vas in zdravniško osebje na preobčutljivostne reakcije. **Odtrgajte opozorilno kartico in jo vedno imejte pri sebi.**

Pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko **pri največ 1 od 10** bolnikov:

- preobčutljivostna reakcija;
- glavobol;
- slabost (navzea);
- bruhanje;
- driska;
- bolečine v želodcu;
- izguba teka;
- utrujenost, pomanjkanje energije;
- povišana telesna temperatura (vročina);
- splošno slabo počutje;
- težave s spanjem (*insomnija*);
- bolečine v mišicah in nelagodje;
- bolečine v sklepih;
- kašelj;
- draženje in izcedek iz nosu;
- izpuščaji na koži;
- izpadanje las.

Občasni neželeni učinki

Pojavijo se lahko **pri največ 1 od 100** bolnikov in se lahko pokažejo v preiskavah krvi:

- zmanjšano število rdečih krvnih celic (*anemija*) ali zmanjšano število belih krvnih celic (*nevtropenija*);
- povečane vrednosti jetrnih encimov;
- zmanjšanje števila krvnih celic, ki so pomembne pri strjevanju krvi (*trombocitopenija*).

Redki neželeni učinki

Pojavijo se pri **pri največ 1 od 1.000** bolnikov:

- težave z jetri, kot so zlatenica, povečana ali zamaščena jetra, vnetje jeter (*hepatitis*);
- vnetje trebušne slinavke (*pankreatitis*);
- razpad mišičnega tkiva.

Redek neželeni učinek, ki se lahko pokaže v preiskavah krvi, je:

- povečanje encima imenovanega *amilaza*.

Zelo redki neželeni učinki

Pojavijo se **lahko pri največ 1 od 10.000** bolnikov:

- odrevenelost, občutek mravljinčenja v koži;
- občutek šibkosti v udih;
- izpuščaj na koži, ki lahko oblikuje mehurje in daje videz majhnih tarč (temnih osrednjih točk, ki jih obdaja svetlejši predel, obdan s temnim robom) (*multiformni eritem*);
- razširjen izpuščaj z mehurji in lupljenjem kože, zlasti okrog ust, nosu, oči in spolovil (*Stevens–Johnsonov sindrom*), ter hujša oblika, ki povzroči lupljenje kože na več kot 30 % površine telesa (*toksična epidermalna nekroliza*);
- laktacidoza (čezmerno kopičenje mlečne kisline v krvi).

Če opazite katerega od teh simptomov, se morate nujno posvetovati z zdravnikom.

Zelo redki neželeni učinek, ki se lahko pokaže v preiskavah krvi, je:

- nesposobnost kostnega mozga, da proizvaja nove rdeče krvne celice (*čista aplazija rdečih krvnih celic*).

Če se vam pojavijo neželeni učinki

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali moteč, ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, **obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.**

Drugi možni neželeni učinki med kombiniranim zdravljenjem okužbe s HIV

Kombinirano zdravljenje, ki vključuje zdravilo Kivexa, lahko med zdravljenjem okužbe s HIV povzroči nastanek drugih motenj.

Simptomi okužbe in vnetja

Možnost ponovnega zagona starih okužb

Bolniki z napredovalo okužbo s HIV (aidsom) imajo oslabil imunski sistem, zato je pri njih večja verjetnost za nastanek hudih okužb (*oportunističnih okužb*). Take okužbe so lahko "tihe" in jih oslabei imunski sistem ne zazna, dokler se ne začne zdravljenje. Po začetku zdravljenja se imunski sistem okrepi in lahko napade okužbe, to pa lahko povzroči simptome okužbe ali vnetja. Med simptomi so po navadi **povišana telesna temperatura** in še nekaj od naslednjega:

- glavobol,
- bolečine v želodcu,
- težko dihanje.

V redkih primerih se lahko zgodi, da okrepljeni imunski sistem napade zdrava telesna tkiva (*avtoimunske bolezni*). Simptomi avtoimunskih bolezni se lahko razvijejo veliko mesecev po tem, ko začnete jemati zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV. Med simptomi so lahko:

- palpitacije (hitro ali neredno bitje srca) ali tremor,
- hiperaktivnost (povečan nemir in prekomerno gibanje),
- šibkost, ki se začne v dlaneh in stopalih in se širi navzgor proti trupu.

Če se vam pojavi kakšen simptom okužbe in vnetja, ali če opazite katerega od zgoraj opisanih simptomov:

se takoj posvetujte s svojim zdravnikom. Ne jemljite drugih zdravil proti okužbi, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

Pojavijo se lahko težave s kostmi

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano terapijo za zdravljenje okužbe s HIV, se lahko pojavi motnja, imenovana *osteonekroza*. Pri tem pride do odmiranja kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti. Verjetnost za to motnjo je večja pri bolnikih:

- če kombinirano zdravljenje prejemajo dolgo časa;
- če prejemajo tudi protivnetna zdravila, imenovana kortikosteroidi;
- če uživajo alkohol;
- če imajo oslabil imunski sistem;
- če imajo prekomerno telesno maso.

Znaki osteonekroze so:

- togost sklepov;
- bolečine (zlasti v kolku, kolenu ali rami);
- oteženo gibanje.

Če opazite katerega od teh simptomov:

se posvetujte s svojim zdravnikom.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Kivexa

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Kivexa

Zdravilna učinkovina v vsaki filmsko obloženi tableti Kivexa z zarezo je 600 mg abakavirja (v obliki sulfata) in 300 mg lamivudina.

Pomožne snovi so mikrokristalna celuloza, natrijev karboksimetilškrob in magnezijev stearat v jedru tablete. Obloga tablete vsebuje Opadry Orange YS-1-13065-A, ki vsebuje hipromelozo, titanov dioksid, makrogol 400, polisorbitat 80 in oranžno FCF (E110).

Izgled zdravila Kivexa in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete Kivexa imajo na eni strani odtisnjeno oznako GS FC2. So oranžne in imajo obliko kapsule. Na voljo so v pretisnih oмотih, ki vsebujejo 30 tablet in pretisnih oмотih po več enot, ki vsebujejo 90 (3x30) tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

ViiV Healthcare BV, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, Nizozemska

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIIVHIV HEALTHCARE,
UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>