

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kivexa 600 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 600 mg abakaviiri (abakaviirsulfaadina) ja 300 mg lamivudiini.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d): Iga 600 mg/300 mg tablett sisaldab 1,7 mg päikesekollast FCF (E110) ja 2,31 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Oranžid õhukese polümeerikattega modifitseeritud kapslikujulised tabletid, mille ühele küljele on pressitud GS FC2.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kivexa on näidustatud retroviirusvastaseks kombineeritud raviks inimese immuunpuudulikkuse viirusest (HIV) tingitud infektsiooni korral täiskasvanutel, noorukitel ja lastel kehakaaluga vähemalt 25 kg (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Enne abakaviiriga ravi alustamist tuleb igal HIV-infektsiooniga patsiendil sõltumata rassilisest päritolust määrata HLA-B*5701 alleeli kandlus (vt lõik 4.4). Abakaviiri ei tohi kasutada patsientidel, kes teadaolevalt kannavad HLA-B*5701 alleeli.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab määrama arst, kes on spetsialiseerunud HIV-infektsiooni ravimisele.

Annustamine

Täiskasvanud, noorukid ja lapsed kehakaaluga vähemalt 25 kg

Kivexa soovitatav annus on üks tablett üks kord ööpäevas.

Lapsed kehakaaluga alla 25 kg

Kivexa't ei tohi manustada alla 25 kg kehakaaluga lastele, kuna fikseeritud annustes toimeaineid sisaldav tablett ei võimalda annuse vähendamist.

Kivexa on fikseeritud annustega tablett ja seda ei tohi määrata patsientidele, kes vajavad annuse kohandamist. Ainult abakaviiri või lamivudiini sisaldavad preparaadid on saadaval juhtudeks, kui on näidustatud ühe toimeaine kasutamise lõpetamine või annuse korrigeerimine. Neil juhtudel peab arst tutvuma kummagi preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttega.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

Praegu puuduvad andmed ravimi farmakokineetika kohta üle 65-aastastel patsientidel. Selle vanuserühma ravimisel on vajalik eriline ettevaatus vanusega seotud muutuste tõttu, nagu neerufunktsiooni langus ja hematoloogiliste näitajate muutused.

Neerukahjustus

Kivexa't ei soovitata kasutada patsientidel kreatiniini kliirensiga <30 ml/min (vt lõik 5.2). Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Siiski suureneb lamivudiini ekspositsioon märkimisväärselt patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on <50 ml / min (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Abakaviir metaboliseerub peamiselt maksas. Puuduvad kliinilised andmed mõõduka või raske maksakahjustusega patsientide kohta, mistõttu ei soovitata Kivexa kasutamist, kui see ei ole hädavajalik. Kerge maksakahjustusega (Child-Pugh skoor 5...6) patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning kontrollida abakaviiri plasmakontsentratsiooni (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Kivexa ohutus ja efektiivsus lastel kehakaaluga alla 25 kg ei ole tõestatud.

Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Suukaudne

Kivexa't võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes. Vt lõigud 4.4 ja 4.8.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

See lõik sisaldab hoiatusi ja ettevaatusabinõusid abakaviiri ja lamivudiini kasutamisel. Kivexa puhul täiendavad ettevaatusabinõud ja hoiatused puuduvad.

Ülitundlikkusreaktsioonid (vt ka lõik 4.8)

Abakaviiriga on seotud risk ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks (vt lõik 4.8), mida iseloomustavad palavik ja/või lööve koos muude sümptomitega, mis viitavad paljude organite haaratusele. Abakaviiri kasutamisel on kirjeldatud ülitundlikkusreaktsioone, millest mõned on olnud eluohtlikud ja harvadel juhtudel lõppenud surmaga, kui puudub asjakohane ravi.

Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni tekkerisk on kõrge patsientidel, kellel on kindlaks tehtud HLA-B*5701 alleeli kandlus. Siiski on abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioone väiksema sagedusega esinenud ka patsientidel, kes ei ole selle alleeli kandjad.

Seetõttu tuleb kinni pidada järgnevast:

- Enne ravi alustamist tuleb alati dokumenteerida HLA-B*5701 alleeli staatus.
- Ravi Kivexa'ga ei tohi kunagi alustada patsientidel, kellel on kindlaks tehtud HLA-B*5701 alleeli kandlus, ega ilma HLA-B*5701 alleelita patsientidel, kellel tekkis eelneva abakaviiri

sisaldava raviskeemi (nt Ziagen, Trizivir, Triumeq) kasutamisel abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni kahtlus.

- Ülitundlikkusreaktsiooni kahtluse korral tuleb isegi HLA-B*5701 alleeli puudumisel **ravi Kivexa'ga viivitamatult lõpetada**. Kui pärast ülitundlikkuse ilmnemist viibib Kivexa-ravi lõpetamine, võib tekkida eluohtlik reaktsioon.
- Pärast Kivexa-ravi lõpetamist ülitundlikkusreaktsiooni kahtluse tõttu ei tohi Kivexa **ega ühegi teise abakaviiri sisaldava ravimi** (nt Ziagen, Trizivir, Triumeq) **kasutamist kunagi uuesti alustada**.
- Abakaviiri sisaldavate preparaatide uuesti kasutusele võtmine pärast kahtlustatud abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni viib sümptomite kohese taastekkeni tundide jooksul. Korduvad sümptomid on tavaliselt raskemad kui esialgsed ning võivad hõlmata eluohtlikku vererõhu langust ja surma.
- Vältimaks abakaviiri uuesti kasutamist patsientide poolt, kellel on esinenud ülitundlikkusreaktsiooni kahtlus, tuleb neid juhendada, et nad viskaksid ära allesjäänud Kivexa tabletid.
- **Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni kliiniline kirjeldus**

Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni on põhjalikult iseloomustatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt. Sümptomid ilmnesid tavaliselt esimese kuue nädala jooksul (aja mediaan sümptomite tekkeni 11 päeva) pärast abakaviirravi alustamist, **kuigi need reaktsioonid võivad tekkida mis tahes ajal ravi jooksul**.

Peaaegu kõikide abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioonide puhul tekib palavik ja/või lööve. Lõigus 4.8 (valitud kõrvaltoimete kirjeldus) on üksikasjalikult kirjeldatud muid nähtusid ja sümptomeid, mida on täheldatud osana abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioonist, sealhulgas respiratoorseid ja seedetrakti sümptomeid. Need sümptomid **võivad viia ülitundlikkusreaktsiooni asemel respiratoorse haiguse (pneumoonia, bronhiit, farüngiit) või gastroenteriidi valediagnoosini**.

Ülitundlikkusreaktsiooniga seotud sümptomid süvenevad ravi jätkumisel ja võivad olla eluohtlikud. Need sümptomid taanduvad enamasti pärast abakaviiri ärajätmist.

Harva on patsientidel, kes on ravi abakaviiriga lõpetanud muudel põhjustel kui ülitundlikkusreaktsiooni sümptomite tõttu, samuti tekkinud eluohtlikud reaktsioonid tundide jooksul pärast abakaviirravi taasalustamist (vt lõik 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“). Abakaviirravi taasalustamine peab nendel patsientidel toimuma tingimustes, kus arstiabi on kergesti kättesaadav.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Pankreatiit

Kirjeldatud on pankreatiidi teket, kuid selle põhjuslik seos lamivudiini ja abakaviiriga ei ole teada.

Viroloogilise ravivastuse puudumise risk

- Kolmikravi nukleosiididega: Kirjeldatud on viroloogilise ravivastuse puudumise suurt esinemissagedust ja resistentsuse teket varajases staadiumis, kui abakaviiri ja lamivudiini kombineeriti tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga üks kord päevas manustatava raviskeemina.
- Kivexa kasutamisel võib viroloogilise ravivastuse puudumise risk olla suurem kui teiste ravivõimaluste puhul (vt lõik 5.1).

Maksahaigus

Väljendunud maksahaigustega patsientidel ei ole Kivexa ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud. Kivexa ei ole soovitatav mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Eelneva maksa düsfunktsiooniga, sealhulgas kroonilise aktiivse hepatiidiga patsientidel esineb retroviirusvastase kombinatsioonravi ajal sagedamini maksafunktsiooni häireid ja neid patsiente tuleb jälgida tavapraktika kohaselt. Kui nimetatud patsientidel esinevad maksahaiguse süvenemise ilmingud, tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

Kroonilise B- või C-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga patsiendid

Kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, kes saavad retroviirusvastast kombinatsioonravi, on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksaga seotud kõrvaltoimete tekkeks. Kui patsiendid saavad B- või C-hepatiidi tõttu samaaegselt viirusvastast ravi, juhinduge ühtlasi nende ravimpreparaatide kohta käivast informatsioonist.

Kui lamivudiini kasutatakse samaaegselt HIV- ja B-hepatiidi viiruse (HBV) infektsiooni raviks, võib täiendavat informatsiooni lamivudiini kasutamise kohta B-hepatiidi raviks leida lamivudiini sisaldavate ja HBV raviks näidustatud preparaatide ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kui Kivexa jäetakse ära patsientidel, kellel esineb samaaegselt HBV infektsioon, on soovitatav nii maksafunktsiooni näitajate kui HBV replikatsiooni markerite regulaarne kontroll, kuna lamivudiinravi lõpetamise tagajärjel võib tekkida hepatiidi ägenemine (vt lamivudiini sisaldavate ja HBV raviks näidustatud preparaatide ravimi omaduste kokkuvõte).

Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast *in utero* kokkupuudet

Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogide toime mitokondriaalsele funktsioonile võib olla erineva ulatusega, kõige märkimisväärsem on see stavudiini, didanosini ja zidovudiini korral. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku *in utero* ja/või postnataalselt, valdavalt zidovudiini sisaldavate raviskeemide kasutamise korral. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on muutused verepildis (aneemia, neutropeenia) ja metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Need toimed olid sageli mööduvad. Harva on teatatud hilise tekkega närvisüsteemi häiretest (hüpertoonia, krampid, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired olid mööduvad või püsivad. Neid leide tuleb hinnata kõigil lastel, kes puutuvad kokku nukleosiidi ja nukleotiidi analoogidega *in utero* ja kellel esinevad tundmatu etioloogiaga rasked kliinilised leiud, eriti neuroloogilised leiud. Need leiud ei mõjuta retroviirusvastase ravi kasutamise riiklikke soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV-i vertikaalset ülekannet.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud mõnel esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii*-

pneumoonia (mida sageli nimetatakse *Pneumocystis carinii*-pneumooniaks, PCP).. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on kirjeldatud ka autoimmuunseid häireid (näiteks Gravesi tõbe ja autoimmuunset hepatiiti); kuid kirjeldatud aeg haigusjuhtude avaldumiseni on varieeruvam ja need võivad ilmnedu mitu kuud pärast ravi alustamist.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumiskõhased.

Oportunistlikud infektsioonid

Patsiente tuleb hoiatada, et Kivexa või muu retroviirusvastane ravi ei ravi HIV-infektsioonist terveks ning et neil võivad jätkuvalt tekkida oportunistlikud infektsioonid ja muud HIV-infektsiooni tüsistused. Seetõttu peavad patsiendid olema HIV-infektsiooniga seotud haiguste ravile spetsialiseerunud arstide hoolika järelevalve all.

Kardiovaskulaarsed tüsistused

Kuigi abakaviiri kliinilistest ja vaatlusuuringutest saadud andmed näitavad vastuolulisi tulemusi, viitavad mitmed uuringud kardiovaskulaarsete tüsistuste (eriti müokardiinfarkti) suurenenud riskile abakaviiriga ravi saavate patsientide seas. Seetõttu tuleb Kivexa määramisel rakendada meetmeid, et viia miinimumini kõik modifitseeritavad riskitegurid (nt suitsetamine, hüpertensioon ja hüperlipideemia).

Lisaks tuleb suure kardiovaskulaarse riskiga patsientide ravimisel kaaluda muid ravivõimalusi abakaviiri sisaldava raviskeemi asemel.

Manustamine mõõduka neerukahjustusega patsientidele

Kivexat saavatel patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on vahemikus 30 kuni 49 ml/min, võib lamivudiini ekspositsioon (AUC) olla 1,6 kuni 3,3 korda suurem kui patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on ≥ 50 ml/min. Puuduvad ohutusandmed randomiseeritud, kontrolliga uuringutest, kus Kivexat võrreldi patsientidel üksikute komponentidega, kelle kreatiniini kliirens oli vahemikus 30 kuni 49 ml/min ja kes said kohandatud annusega lamivudiini. Esialgsetes lamivudiini registreerimisuurinues kombinatsioonis zidovudiiniga seostati lamivudiini suuremat ekspositsiooni suurema hematoloogilise toksilisuse (neutropeenia ja aneemia) määraga, ehkki nii neutropeenia kui aneemia tõttu katkestasid $<1\%$ katsealustest. Võib esineda teisi lamivudiiniga seotud kõrvaltoimeid (näiteks seedetrakti ja maksa häired).

Patsiente, kellel on püsiv kreatiniini kliirens vahemikus 30 kuni 49 ml/min ja kes saavad Kivexat, tuleb jälgida lamivudiiniga seotud kõrvaltoimete, eriti hematoloogilise toksilisuse suhtes. Uue või süveneva neutropeenia või aneemia tekkimisel on näidustatud lamivudiini annuse kohandamine vastavalt lamivudiini ravimi omaduste kokkuvõttele, mida Kivexaga ei ole võimalik saavutada. Kivexa kasutamine tuleb katkestada ja raviskeemi koostamiseks kasutada üksikuid komponente.

Ravimite koostoimed

Kivexa't ei tohi kasutada koos ühegi teise lamivudiini või emtritsitabiini sisaldava ravimipreparaadiga.

Lamivudiini ei ole soovitatav kasutada kombinatsioonis kladribiiniga (vt lõik 4.5).

Abiained

Kivexa sisaldab asovärvainet päikeseloojangukollane, mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kivexa sisaldab abakaviiri ja lamivudiini, mistõttu võivad kummagi nimetatud ravimiga seotud koostoimed ilmned ka Kivexa kasutamisel. Kliiniliste uuringute andmetel ei esine abakaviiri ja lamivudiini vahel kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Abakaviir metaboliseerub UDP-glükuronüültransferaasi (UGT) ensüümide ja alkoholdehüdrogenaasi vahendusel; UGT ensüümide indutseerijate või inhibiitoritega või alkoholdehüdrogenaasi kaudu elimineeruvate ühenditega koosmanustamisel võib muutuda abakaviiri ekspositsioon. Lamivudiin eritub neerude kaudu. Lamivudiini aktiivset renaalset sekretsiooni vahendavad orgaanilised katioontransportsüsteemid (OCTd); lamivudiini manustamisel koos OCT inhibiitoritega võib suureneda lamivudiini ekspositsioon.

Abakaviir ja lamivudiin ei metaboliseeru olulisel määral tsütokroom P450 ensüümide (nt CYP3A4, CYP2C9 või CYP2D6) kaudu, samuti ei indutseeri nad seda ensüümsüsteemi. Lamivudiin ei inhibeeri tsütokroom P450 ensüüme. Abakaviir ei inhibeeri olulisel määral CYP3A4 kaudu toimuvat metabolismi, samuti on *in vitro* näidatud, et abakaviir ei inhibeeri CYP2C9 ega CYP2D6 ensüüme. *In vitro* uuringutes on näidatud, et abakaviir võib inhibeerida tsütokroom P450 1A1 (CYP1A1). Seetõttu võimalus koostoimete tekkeks retroviirusvastaste proteaasi inhibiitorite, mitte-nukleosiidide ja teiste põhiliste P450 ensüümide kaudu metaboliseeruvate ravimitega on väike.

Kivexa't ei tohi kasutada koos ühegi teise lamivudiini sisaldava ravimpreparaadiga (vt lõik 4.4).

Järgnev loetelu ei ole ammendav, kuid iseloomustab uuritud ravimrühmi.

Toimeained ravimrühmade järgi	Koostoime Geomeetriline keskmine muutus (%) (võimalik mehhanism)	Soovitus seoses koosmanustamisega
RETROVIIRUSVASTASED RAVIMID		
Didanosiin/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.	Annuse muutmine ei ole vajalik.
Didanosiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Zidovudiin/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Zidovudiin/lamivudiin Zidovudiini 300 mg ühekordne annus Lamivudiini 150 mg ühekordne annus	Lamivudiin: AUC ↔ Zidovudiin: AUC ↔	
Emtritsitabiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Sarnasuste tõttu ei tohi Kivexa't manustada samaaegselt teiste tsütidiini analoogidega, näiteks emtritsitabiiniga.
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
Trimetoprim/sulfametoksasool (kotrimoksasool)/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.	Kivexa annust ei ole vaja muuta. Kui vajalik on samaaegne manustamine koos kotrimoksasooliga, tuleb patsiente kliiniliselt jälgida. Trimetoprimi/sulfametoksasooli suurte annuste kasutamist <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoonia ja toksoplasmoosi raviks ei ole uuritud ja sellest tuleb hoiduda.
Trimetoprim/sulfametoksasool (kotrimoksasool)/lamivudiin (160 mg/800 mg üks kord päevas 5 päeva jooksul/300 mg ühekordse annusena)	Lamivudiin: AUC ↑40% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoksasool: AUC ↔ (orgaanilise katioontransportsüsteemi inhibeerimine)	
ANTIMÜKOBAKTERIAALSED RAVIMID		
Rifampitsiin/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud. UGT indutseerimise tõttu võib vähesel määral väheneda abakaviiri plasmakontsentratsioon.	Andmeid ei ole piisaval hulgal, et soovitada annuse kohandamist.
Rifampitsiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
ANTIKONVULSANDID		
Fenobarbitaal/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud. UGT indutseerimise tõttu võib vähesel määral väheneda abakaviiri plasmakontsentratsioon.	Andmeid ei ole piisaval hulgal, et soovitada annuse kohandamist.
Fenobarbitaal/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Fenütoiin/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud. UGT indutseerimise tõttu võib vähesel määral väheneda abakaviiri plasmakontsentratsioon.	Andmeid ei ole piisaval hulgal, et soovitada annuse kohandamist. Jälgida fenütoiinisaldust.
Fenütoiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	

Toimeained ravimrühmade järgi	Koostoime Geomeetriline keskmine muutus (%) (võimalik mehhanism)	Soovitus seoses koosmanustamisega
ANTIISTAMIINIKUMID (HISTAMIINI H2-RETSEPTORITE BLOKAATORID)		
Ranitidiin/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.	Annuse muutmise ei ole vajalik.
Ranitidiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Kliiniliselt olulised koostoimed ei ole tõenäolised. Ranitidiin eritub ainult osaliselt renaalse orgaanilise katioontransportsüsteemi kaudu.	
Tsimetidiin/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud.	Annuse muutmise ei ole vajalik.
Tsimetidiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Kliiniliselt olulised koostoimed ei ole tõenäolised. Tsimetidiin eritub ainult osaliselt renaalse orgaanilise katioontransportsüsteemi kaudu.	
TSÜTOTOKSILISED RAVIMID		
Kladribiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud Lamivudiin inhibeerib <i>in vitro</i> kladribiini intratsellulaarset fosforüülimist ning sellega võib nende ravimite kombineeritud kasutamisel kliinilises praktikas kaasneda kladribiini toime kadumise oht. Mõned kliinilised leiud toetavad samuti võimalikku koostoimet lamivudiini ja kladribiini vahel.	Seetõttu ei ole lamivudiini ja kladribiini samaaegne kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).
OPIOIDID		
Metadoon/abakaviir (40...90 mg üks kord päevas 14 päeva jooksul/600 mg ühekordse annusena, seejärel 600 mg kaks korda päevas 14 päeva jooksul)	Abakaviir: AUC ↔ C _{max} ↓35% Metadoon: CL/F ↑22%	Kivexa annust ei ole vaja muuta. Enamikel patsientidel ei ole tõenäoliselt vaja metadooni annust kohandada; vahetevahel võib olla vajalik metadooni annuse uuesti tiitrimine.
Metadoon/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
RETINOIDID		
Retinoidid (nt isotretinoiin)/abakaviir	Koostoimeid ei ole uuritud. Võimalikud koostoimed ühise alkoholdehüdrogenaasi kaudu toimuva eliminatsioonitee tõttu.	Andmeid ei ole piisaval hulgal, et soovitada annuse kohandamist.
Retinoidid (nt isotretinoiin)/lamivudiin Koostoimete uuringud puuduvad	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Toimeained ravimrühmade järgi	Koostoime Geomeetriline keskmine muutus (%)	Soovitus seoses koosmanustamisega

	(võimalik mehhanism)	
MUUD		
Etanool/abakaviir (0,7 g/kg ühekordne annus/600 mg ühekordne annus)	Abakaviir: AUC ↑41% Etanool: AUC ↔ (alkoholdehüdrogenaasi inhibeerimine)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Etanool/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	
Sorbitooli lahus (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) / lamivudiin	Lamivudiini suukaudse lahuse üksikannus 300 mg Lamivudiin: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Võimaluse korral vältida sorbitooli või muid osmootset rõhku mõjutavaid polüalkohole või monosahhariidalkohole (nt ksülitool, mannitool, laktitool, maltitool) sisaldavate ravimite pikaajalist koosmanustamist lamivudiiniga. Kui pikaajalist koosmanustamist ei ole võimalik vältida, kaaluda HIV-1 viiruskoormuse sagedamat kontrollimist.
Riotsiguaat/abakaviir	Riotsiguaat ↑ <i>In vitro</i> pärsib abakaviir CYP1A1. Riotsiguaadi ühe annuse (0,5 mg) samaaegne manustamine HIV-iga patsientidele, kes saavad kombinatsioonravi abakaviiri/dolutegraviiri/lamivudiiniga (600 mg/50 mg/300 mg üks kord ööpäevas), põhjustas riotsiguaadi AUC(0-∞) ligikaudu kolmekordse suurenemise võrreldes tervetel vabatahtlikel varasema riotsiguaadi AUC(0-∞)-ga.	Riotsiguaadi annust võib olla vajalik vähendada. Vt riotsiguaadi väljakirjutamise teavet annustamise soovitusetega.

Lühendid: ↑ = tõus; ↓ = langus; ↔ = olulise muutuseta; AUC = kontsentratsioonikõvera alune pindala; C_{max} = maksimaalne täheldatud kontsentratsioon; CL/F = oraalne kliirens

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kui retroviirusvastaseid ravimeid otsustatakse kasutada HIV-infektsiooni raviks rasedatel ning seejärel HIV vertikaalse ülekande riski vähendamiseks vastsündinule, tuleb üldreeglina arvesse võtta nii loomkatsetest saadud andmeid kui ka rasedatega saadud kliinilist kogemust.

Loomkatsed abakaviiriga on näidanud toksilist toimet arenevale embrüole ja lootele rottidel, kuid mitte küülikutel. Loomkatsed lamivudiiniga näitasid varajase embrüonaalse suremuse suurenemist küülikutel, kuid mitte rottidel (vt lõik 5.3). Kivexa toimeained võivad pärssida tsellulaarset DNA replikatsiooni ning loomkatsetes on näidatud, et abakaviir on kartsinogeenne (vt lõik 5.3). Nende

leidude kliiniline tähtsus on teadmata. On tõestatud, et inimestel läbivad abakaviir ja lamivudiin platsentat.

Abakaviiriga ravitud rasedatelt saadud enam kui 800 raseda andmed ravimi kasutamise kohta esimesel trimestril ning enam kui 1000 raseda andmed ravimi kasutamise kohta teisel ja kolmandal trimestril näitavad, et ravim ei põhjusta väärarenguid ega kahjulikku toimet lootele/vastsündinule.

Lamivudiiniga ravitud rasedatelt saadud enam kui 1000 raseda andmed ravimi kasutamise kohta esimesel trimestril ning enam kui 1000 raseda andmed ravimi kasutamise kohta teisel ja kolmandal trimestril näitavad, et ravim ei põhjusta väärarenguid ega kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Kivexa kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad, kuid eeltoodud andmete põhjal ei ole väärarengute teke inimestel tõenäoline.

Patsientide puhul, kellel esineb hepatiidi koinfektsioon ja kes saavad lamivudiini sisaldavaid ravimeid nagu Kivexa ning seejärel rasestuvad, tuleb arvestada hepatiidi kordumise võimalusega pärast lamivudiini ärajätmist.

Mitokondriaalne düsfunktsioon

In vitro ja *in vivo* on demonstreeritud, et nukleosiidi ja nukleotiidi analoogid põhjustavad erineva raskusega mitokondrite kahjustust. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel väikelastel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku üsasiseselt ja/või pärast sündi (vt lõik 4.4).

Imetamine

Abakaviir ja selle metaboliidid erituvad lakteerivate rottide piima. Abakaviir eritub ka inimese rinnapiima. Enam kui 200 HIV ravi saanud ema/lapse paari põhjal on lamivudiini kontsentratsioon HIV ravi saavate emade rinnaga toidetavate imikute seerumis väga väike (< 4% ravimi kontsentratsioonist ema seerumis) ja see väheneb järjest mittemääratava tasemeni, kui rinnaga toidetavad lapsed on 24 nädala vanused. Puuduvad andmed abakaviiri ja lamivudiini ohutuse kohta nende manustamisel alla kolme kuu vanustele imikutele.

HIV-infektsiooniga naistel ei soovitata last rinnaga toita, et vältida HIV ülekannet.

Fertiilsus

Loomkatsed on näidanud, et abakaviir ja lamivudiin ei avalda mingit mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Patsiendi autojuhtimise või masinatega töötamise võime hindamisel tuleb arvesse võtta patsiendi kliinilist seisundit ja Kivexa kõrvaltoimete profiili.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kivexa kasutamisel kirjeldatud kõrvaltoimed olid vastavuses abakaviiri ja lamivudiini teadaoleva ohutusprofiiliga nende ravimite eraldi manustamisel. Paljude loetletud kõrvaltoimete puhul on ebaselge, kas need on seotud toimeaine, mitmesuguste teiste HIV-infektsiooni raviks kasutatavate preparaatidega või tekkinud haigusprotsessi tulemusena.

Paljusid allpool tabelis loetletud kõrvaltoimeid esineb sageli (iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, palavik, letargia, lööve) abakaviiriga seotud ülitundlikkusega patsientidel. Seetõttu tuleb ükskõik millise nimetatud sümptomi ilmnemisel hinnata patsienti hoolikalt ülitundlikkuse suhtes (vt lõik 4.4). Väga harva on multiformset erüteemi, Stevensi-Johnsoni sündroomi või toksilist epidermaalset nekrolüüsi kirjeldatud juhul, kui abakaviiriga seotud ülitundlikkust ei õnnestunud välistada. Sellistel juhtudel tuleb abakaviiri sisaldavate ravimite kasutamine püsivalt lõpetada.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgnevalt on organsüsteemi ja absoluutse esinemissageduse järgi loetletud kõrvaltoimed, mille seos abakaviiri või lamivudiiniga on hinnatud vähemalt võimalikuks. Esinemissagedused on defineeritud kui väga sage (>1/10), sage (>1/100 kuni <1/10), aeg-ajalt (>1/1000 kuni <1/100), harv (>1/10 000 kuni <1/1000), väga harv (<1/10 000).

Organsüsteem	Abakaviir	Lamivudiin
Vere ja lümfisüsteemi häired		<i>Aeg-ajalt:</i> neutropeenia ja aneemia (mõlemad mõnikord rasked), trombotsütopeenia <i>Väga harv:</i> isoleeritud punalibleaplaasia
Immuunsüsteemi häired	<i>Sage:</i> ülitundlikkus	
Ainevahetus- ja toitumishäired	<i>Sage:</i> isutus <i>Väga harv:</i> laktatsidoos	<i>Väga harv:</i> laktatsidoos
Närvisüsteemi häired	<i>Sage:</i> peavalu	<i>Sage:</i> peavalu, unetus. <i>Väga harv:</i> on registreeritud perifeerse neuropaatia (või paresteesia) juhte
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		<i>Sage:</i> kõha, nasaalsümptomid
Seedetrakti häired	<i>Sage:</i> iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus <i>Harv:</i> on registreeritud pankreatiidi teket, kuid selle põhjuslik seos abakaviiriraviga ei ole kindel	<i>Sage:</i> iiveldus, oksendamine, kõhuvalu või -krambid, kõhulahtisus <i>Harv:</i> seerumi amülaasisisalduse suurenemine. Teatatud on pankreatiidi juhtudest
Maksa ja sapiteede häired		<i>Aeg-ajalt:</i> maksaensüümide (AST, ALT) aktiivsuse mööduv suurenemine <i>Harv:</i> hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<i>Sage:</i> lööve (ilma süsteemsete sümptomiteta) <i>Väga harv:</i> multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermolüüs	<i>Sage:</i> lööve, alopeetsia <i>Harv:</i> angioödeem
Skeletilihassüsteemi ja sidekoe kahjustused		<i>Sage:</i> liigesvalu, lihassümptomid <i>Harv:</i> rabdomüolüüs
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<i>Sage:</i> palavik, letargia, väsimus.	<i>Sage:</i> väsimus, halb enesetunne, palavik.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Abakaviiriga seotud ülitundlikkus

Järgnevalt on loetletud selle ülitundlikkusreaktsiooni nähud ja sümptomid. Neid on täheldatud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel perioodil. Tumedas kirjas on kõrvaltoimed, mida kirjeldati **vähemalt 10%-l** ülitundlikkusreaktsiooniga patsientidest.

Peaaegu kõigi ülitundlikkusreaktsioonide puhul esinevad osana sündroomist palavik ja/või lööve (tavaliselt makulopapulaarne või urtikaarne), kuid on esinenud ka ilma lööbe või palavikuta reaktsioone. Muude põhisümptomite hulka kuuluvad seedetrakti, hingamisteede või süsteemsed sümptomid, nagu letargia ja halb enesetunne.

<i>Nahk</i>	Lööve (tavaliselt makulopapulaarne või urtikaarne)
<i>Seedetrakt</i>	Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu , suuõõne haavandid
<i>Hingamisteed</i>	Hingeldus, köha , kurguvalu, täiskasvanute respiratoorse distressi sündroom, hingamispuudulikkus
<i>Muud</i>	Palavik, letargia, halb enesetunne , tursed, lümfisõlmede suurenemine, vererõhu langus, konjunktiviit, anafülaksia
<i>Närvisüsteem/psüühika</i>	Peavalu , paresteesia
<i>Verepilt</i>	Lümfopeenia
<i>Maks/pankreas</i>	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine , hepatiit, maksapuudulikkus
<i>Lihask-skeletisüsteem</i>	Lihaskvalu , harva müolüüs, liigesvalu, kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine
<i>Urotrakt</i>	Kreatiniinisalduse suurenemine, neerupuudulikkus

Ülitundlikkusreaktsiooniga seotud sümptomid süvenevad ravi jätkumisel ning võivad olla eluohtlikud ja harvadel juhtudel lõppeda surmaga.

Abakaviirravi taasalgustamine pärast abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni esinemist viib sümptomite kiire taastekkeni tundide jooksul. Korduv ülitundlikkusreaktsioon on tavaliselt raskem kui esialgne ning selle näol võib olla tegemist eluohtliku vererõhu languse ja surmaga. Abakaviirravi taasalgustamise järgselt on harva sarnased reaktsioonid tekkinud ka patsientidel, kellel esines enne abakaviirravi lõpetamist ainult üks ülitundlikkuse põhisümptomitest (vt eespool). Väga harvadel juhtudel on sarnaste reaktsioonide teket kirjeldatud pärast ravi taasalgustamist patsientidel, kellel ravi katkestamisele ei eelnud mingeid ülitundlikkusreaktsiooni sümptomeid (st eelnevalt abakaviiri talunud patsientidel).

Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Ainevahetushäired

CART-i on seostatud ainevahetushäirete nagu hüpertriglütserideemia, hüperkolesteroleemia, insuliiniresistentsus, hüperglükeemia ja hüperlakteemia tekkega (vt lõik 4.4).

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase

ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on kirjeldatud ka autoimmuunseid häireid (näiteks Gravesi tõbe ja autoimmuunset hepatiiti); kuid kirjeldatud aeg haigusjuhtude avaldumiseni on varieeruvam ja need võivad ilmneda mitu kuud pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Osteonekroos

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusvastast ravi. Selle kõrvaltoime esinemise sagedus pole teada (vt lõik 4.4).

Lapsed

Lastel üks kord ööpäevas manustamist toetav ohutusandmebaas on saadud uuringust ARROW (COL105677), kus 669 HIV-1 infektsiooniga last (vanuses 12 kuud kuni ≤ 17 aastat) said abakaviiri ja lamivudiini kas üks või kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.1). Selles populatsioonis said 104 HIV-1 infektsiooniga last, kes kaalusid vähemalt 25 kg, abakaviiri ja lamivudiini Kivexa kujul üks kord ööpäevas. Üks või kaks korda ööpäevas ravi saanud lastel ei ole täiskasvanutega võrreldes täiendavaid ohutuslaseid leide ilmnenu.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Abakaviiri või lamivudiini ägeda üleannustamise järgselt ei ole täheldatud spetsiifilisi sümptomeid peale nende, mis on loetletud kõrvaltoimetena.

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida mürgistusnähtude suhtes (vt lõik 4.8) ning vajadusel rakendada üldtoetavat ravi. Kuna lamivudiin on dialüüsitav, võib üleannustamise raviks kasutada pidevat hemodialüüsi, kuigi seda ei ole uuritud. Ei ole teada, kas abakaviir on peritoneaal- või hemodialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm

Viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, viirusvastased ained HIV-infektsiooni raviks, kombinatsioonid, ATC-kood: J05AR02

Toimemehhanism

Abakaviir ja lamivudiin on nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI) ning selektiivsed HIV-1 ja HIV-2 (LAV2 ja EHO) replikatsiooni inhibiitorid. Nii abakaviir kui lamivudiin metaboliseeruvad intratsellulaarsete kinaaside toimetel järjestikuliselt vastavateks aktiivseteks 5'-trifosfaatideks (TP). Lamivudiin-TP ja karboviir-TP (abakaviiri aktiivne trifosfaatvorm) on HIV pöördtranskriptaasi (RT) substraadid ja konkureerivad inhibiitorid. Põhiline viirusvastase toime mehhanism seisneb siiski nende inkorporeerimises monofosfaatidena viiruse DNA ahelasse, mille tulemuseks on ahela katkemine. Abakaviir- ja lamivudiintrifosfaadi afiinsus peremeesorganismi DNA-polümeraasi suhtes on oluliselt väiksem.

In vitro ei täheldatud antagonistlikku toimet lamivudiini ja teiste retroviirusvastaste ravimite vahel (testitud ravimid: didanosiin, nevirapiin ja zidovudiin). Abakaviiri viirusvastasele toimele rakukultuuris ei avaldanud antagonistlikku toimet selle kombineerimine nukleosiidsete

pöördtranskriptaasi inhibiitorite (NRTId) didanosini, emtritsitabiini, stavudiini, tenofoviiri või zidovudiini, mittenukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitori (NNRTI) nevirapiini või proteaasi inhibiitori (PI) amprenaviiriga.

Viirusvastane aktiivsus *in vitro*

Nii abakaviiril kui lamivudiinil on näidatud replikatsiooni inhibeeriv toime HIV laboritüvedel ja kliinilistel isolaatidel mitmel rakutüübil, sealhulgas transformeerunud T-raku rakuliinidel, monotsüütide/makrofaagidest lähtuval rakuliinidel ja perifeerse vere aktiveeritud lümfotsüütide (PBL, *peripheral blood lymphocytes*) ja monotsüütide/makrofaagide primaarkultuuridel. Ravimikontsentratsioon, mis oli vajalik viiruse replikatsiooni inhibeerimiseks 50% võrra (EC_{50}) või 50% inhibeeriv kontsentratsioon (IC_{50}) varieerus sõltuvalt viirusest ja peremeesraku tüübist.

Abakaviiri keskmine EC_{50} HIV-1_{IIIB} ja HIV-1_{HXB2} laboritüvede korral oli vahemikus 1,4 kuni 5,8 μM . Lamivudiini EC_{50} mediaanväärtus või keskmine väärtus HIV-1 laboritüvede korral oli vahemikus 0,007 kuni 2,3 μM . Abakaviiri keskmine EC_{50} HIV-2 (LAV2 ja EHO) laboritüvede korral oli vahemikus 1,57 kuni 7,5 μM ja lamivudiini korral vahemikus 0,16 kuni 0,51 μM .

Abakaviiri EC_{50} väärtused HIV-1 rühma M-alatüüpide (A-G) korral olid vahemikus 0,002 kuni 1,179 μM , rühma O korral vahemikus 0,022 kuni 1,21 μM ja HIV-2 isolaatide korral vahemikus 0,024 kuni 0,49 μM . Lamivudiini EC_{50} väärtused HIV-1 alatüüpide (A-G) korral olid vahemikus 0,001 kuni 0,170 μM , rühma O korral vahemikus 0,030 kuni 0,160 μM ja HIV-2 isolaatide korral vahemikus 0,002 kuni 0,120 μM perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes.

Uuringu alguse HIV-1 proove ravi mittesaanud uuritavatel ilma *resistentsusega* seostavate aminohappeasendusteta hinnati kas multitsüklilise Virco Antivirogram™ analüüsi abil (n=92 uuringust COL40263) või ühetsüklilise Monogram Biosciences PhenoSense™ analüüsi abil (n=138 uuringust ESS30009). Nende abil saadi tulemuseks keskmised EC_{50} väärtused 0,912 μM (vahemik: 0,493 kuni 5,017 μM) ja 1,26 μM (vahemik: 0,72 kuni 1,91 μM) vastavalt abakaviiri korral ja EC_{50} mediaanväärtused 0,429 μM (vahemik: 0,200 kuni 2,007 μM) ja 2,38 μM (1,37 kuni 3,68 μM) vastavalt lamivudiini korral.

Antiretroviirusravi mittesaanud patsientide HIV-1 rühma M mitte-B alatüüpide kliiniliste isolaatide fenotüübilised tundlikkusanalüüsid näitasid kolmes uuringus, et kõik viirused olid täiesti tundlikud nii abakaviiri kui ka lamivudiini suhtes. Üks 104 isolaadiga uuring sisaldas alatüüpe A ja A1 (n=26), C (n=1), D (n=66) ja tsirkuleerivaid rekombinantseid vorme (CRF, *circulating recombinant form*) AD (n=9), CD (n=1) ja keerukat subtüüpidevahelist rekombinanti cpx (n=1); teine 18 isolaadiga uuring Nigeerias sisaldas alatüüpe G (n=14) ja CRF_AG (n=4) ja kolmas 6 isolaadiga uuring (n=4 CRF_AG, n=1 A ja n=1 määramata tüvi) toimus Abidjan'is (Côte d'Ivoire'is).

37 ravimata patsiendilt Aafrikas ja Aasias isoleeritud HIV-1 tüved (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12 ja alatüüp C või CRF_AC, n=13) olid tundlikud abakaviiri (IC_{50} kordsed muutused <2,5) ja lamivudiini (IC_{50} kordsed muutused <3,0) suhtes, välja arvatud kaks CRF02_AG isolaati, millele abakaviiri suhtes esinesid kordsed muutused 2,9 ja 3,4. Rühma O isolaadid viirusvastast ravi mittesaanud patsientidelt olid lamivudiini suhtes äärmiselt tundlikud.

Tõestatud on abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooni samaväärne viirusvastane toime nii mitte-B alatüübi isolaatid ja HIV-2 isolaatid rakukultuuris kui alatüübi B isolaatide rakukultuuris.

Resistentsus

In vivo resistentsus

In vitro on selekteeritud abakaviirile resistentsed HIV-1 isolaate metsikut tüüpi HIV-1 (HXB2) tüvede hulgast ja see on seotud spetsiifiliste genotüübimuutustega RT-geenis (koodonid M184V, K65R, L74V ja Y115). Selektatsioon M184V mutatsiooni suhtes tekkis esimesena ja see põhjustas IC_{50}

kahekordse suurenemise. Ravimikontsentratsioonide suurenemise jätkuv surve põhjustas topelt-RT-mutantide 65R/184V ja 74V/184V või kolmik-RT-mutantide 74V/115Y/184V selektsiooni. Kaks mutatsiooni tekitasid abakaviiri tundlikkuse 7- kuni 8-kordse muutuse ja kolme mutatsiooni kombinatsioon oli vajalik rohkem kui 8-kordse tundlikkuse muutuse saavutamiseks. Zidovudiinresistentse kliinilise isolaadi RTMC kasvatamisel selekteeriti 184V mutatsioon.

HIV-1 resistentsus lamivudiini suhtes on seotud M184I või sagedamini M184V aminohappe muutuse tekkega viiruse pöördtranskriptaasi (RT) toimekoha lähedal. HIV-1 (HXB2) kasvatamine 3TC suurenevate kontsentratsioonide juures annab tulemuseks tugevalt (>100 kuni >500 korda) lamivudiinresistentsed viirused; kiiresti selekteeritakse välja RT M184I või V mutatsioonid. IC₅₀ metsikut tüüpi HXB2 korral on 0,24 kuni 0,6 µM, ja IC₅₀ M184V sisaldava HXB2 tüve korral >100 kuni 500 µM.

Viirusvastane ravi vastavalt genotüübilisele/fenotüübilisele resistentsusele

In vivo resistentsus (varem ravi mittesaanud patsiendid)

M184V või M184I variandid tekivad HIV-1 infektsiooniga patsientidel, kes saavad lamivudiini sisaldavat retroviirusvastast ravi.

Isolaatides, mis saadi enamikelt patsientidelt, kellel puudus viroloogiline ravivastus abakaviiri sisaldava raviskeemi kasutamisel keskses kliinilistes uuringutes, täheldati NRTIga seotud muutuste puudumist algväärtusest (45%) või ainult M184V või M184I selektsiooni (45%). M184V või M184I selektsiooni üldine esinemissagedus oli suur (54%), harvem esines L74V (5%), K65R (1%) ja Y115F (1%) selektsiooni (vt allpool olevat tabelit). On leitud, et zidovudiini lisamisel raviskeemi väheneb L74V and K65R selektsiooni sagedus abakaviiri juuresolekul (koos zidovudiiniga: 0/40, ilma zidovudiinita: 15/192, 8%).

Ravi	Abakaviir + Combivir ¹	Abakaviir + lamivudiin + NNRTI	Abakaviir + lamivudiin + PI (või PI/ritonaviir)	Kokku
Uuritavate arv	282	1094	909	2285
Ravi viroloogiliste ebaõnnestumiste arv	43	90	158	306
Raviaegsete genotüüpide arv	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%)
TAMid³	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir on lamivudiini ja zidovudiini fikseeritud annuste kombinatsioon.

2. Hõlmab kolme mitteviroloogilist ebaõnnestumist ja nelja kinnitamata viroloogilist ebaõnnestumist.

3. ≥1 tümidini analoogmutatsiooniga (TAM) uuritavate arv.

TAMid võivad selekteeruda juhul, kui tümidini analooge kasutatakse koos abakaviiriga. Kuue kliinilise uuringu metaanalüüsi põhjal ei selekteerunud TAME abakaviiri ilma zidovudiinita sisaldavate raviskeemide puhul (0/127), kuid need selekteerusid abakaviiri ja tümidini analoogi zidovudiini sisaldavate raviskeemide puhul (22/86, 26%).

In vivo resistentsus (ravikogemusega patsiendid)

M184V või M184I variandid tekivad HIV-1 infektsiooniga patsientidel, kes saavad lamivudiini sisaldavat retroviirusvastast ravi ja kellel esineb kõrge resistentsus lamivudiini suhtes. *In vitro* andmed näitavad, et lamivudiinravi jätkamine osana retroviirusvastasest raviskeemist vaatamata M184V tekkele võib tagada retroviirusvastase jääktoime (tõenäoliselt viiruse replikatsioonivõime languse kaudu). Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud. Olemasolevad kliinilised andmed on tõepoolest väga vähesed ega võimalda usaldusväärsete järelduste tegemist. Kõigil juhtudel tuleb lamivudiinravi jätkamisele alati eelistada ravi alustamist tundlike nukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitoritega (NRTI-d). Seetõttu tuleks lamivudiinravi jätkamist M184V mutatsiooni tekkele vaatamata kaaluda vaid juhul, kui puuduvad teised aktiivsed nukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitorid.

Abakaviiri suhtes tundlikkuse kliiniliselt olulist vähenemist on demonstreeritud kliinilistes isolaatides, mis on saadud kontrollimatu viiruse replikatsiooniga patsientidelt, keda on eelnevalt ravitud teiste nukleosiidi inhibiitoritega ja kes on nende suhtes resistentsed. Viie kliinilise uuringu (kus abakaviir lisati ravitoime tugevdamiseks) metaanalüüsi põhjal esines 166 patsiendist 123-l (74%) M184V/I, 50-l (30%) T215Y/F, 45-l (27%) M41L, 30-l (18%) K70R ja 25 (15%) D67N. K65R ei esinenud ning L74V ja Y115F esines harva ($\leq 3\%$). Genotüübi progностilise väärtuse logistilise regressiooni mudel (kohandatud ravieelse plasma HIV-1 RNA [vRNA], CD4⁺ rakkude arvu, eelnevate retroviirusvastaste ravikuuride arvu ja kestuse järgi) näitas 3 või enama NRTI resistentsusega seotud mutatsiooni olemasolu, mida seostati vähenenud ravivastusega 4. nädalal ($p=0,015$) või 4 või enam mutatsiooni 24. nädalal ($p\leq 0,012$). Suurt resistentsust abakaviiri suhtes põhjustavad lisaks 69 insertiooni kompleks või Q151M mutatsioon, mis tavaliselt esineb kombinatsioonis mutatsioonidega A62V, V75I, F77L ja Y116F.

Ravieelne pöördraskriptaasi mutatsioon	Nädal 4 (n = 166)		
	n	Keskmine muutus vRNA (log ₁₀ c/ml)	Protsent, kellel on <400 koopiat/ml vRNA
Puudub	15	-0,96	40%
Ainult M184V	75	-0,74	64%
Ükskõik milline üks NRTI mutatsioon	82	-0,72	65%
Ükskõik millised kaks NRTIga seotud mutatsiooni	22	-0,82	32%
Ükskõik millised kolm NRTIga seotud mutatsiooni	19	-0,30	5%
Neli või enam NRTIga seotud mutatsiooni	28	-0,07	11%

Fenotüübiline resistentsus ja ristresistentsus

Fenotüübiline resistentsus abakaviiri suhtes vajab M184V mutatsiooni koos vähemalt ühe teise abakaviirile selekteerunud mutatsiooniga või M184V koos mitme TAMiga. Fenotüübiline ristresistentsus teiste NRTIde suhtes on ainult M184V või M184I mutatsiooni puhul piiratud. Säilib zidovudiini, didanosini, stavudiini ja tenofoviiri retroviirusvastane aktiivsus selliste HIV-1 variantide vastu. M184V olemasolu koos K65R mutatsiooniga põhjustab ristresistentsust abakaviiri, tenofoviiri, didanosini ja lamivudiini vahel ning M184V koos L74V mutatsiooniga põhjustab ristresistentsust abakaviiri, didanosini ja lamivudiini vahel. M184V olemasolu koos Y115F mutatsiooniga põhjustab ristresistentsust abakaviiri ja lamivudiini vahel. Kergelt kättesaadavad genotüübilised ravimiresistentsuse tõlgendamise algoritmid ja kommertsiaalselt kättesaadavad tundlikkuseanalüüsid

on määranud kliinilised läviväärtused eraldi abakaviiri ja lamivudiini vähenenud aktiivsuse kohta, mis ennustavad tundlikkust, osalist tundlikkust või resistentsust vastavalt kas tundlikkuse vahetu mõõtmise põhjal või HIV-1 resistentsuse fenotüübi kalkuleerimise põhjal viiruse genotüübi järgi. Abakaviiri ja lamivudiini õigel kasutamisel võib juhinduda praegu soovitatavatest resistentsuse algoritmidest.

Ristuv resistentsus abakaviiri või lamivudiini ja teiste retroviirusvastaste ainete, nagu proteaasi inhibiitorite või mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorite vahel on ebatõenäoline.

Kliiniline kogemus

Kliiniline kogemus abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooniga, manustatuna üks kord ööpäevas, põhineb peamiselt neljal ravi-naivsetel isikutel tehtud uuringul: CNA30021, EPZ104057 (HEAT uuring), ACTG5202 ja CNA109586 (ASSERT uuring) ja kahel ravikogemusega isikutel tehtud uuringul: CAL30001 ja ESS30008.

Varem ravi mittesaanud patsiendid

Abakaviiri ja lamivudiini kombinatsioonravi üks kord päevas manustatav raviskeem toetub 48-nädalasele multitsentrilisele topeltpimedale kontrollitud uuringule (CNA30021), kus osales 770 HIV-infektsiooniga varem ravi mittesaanud täiskasvanut. Tegemist oli peamiselt asümptomaatiliste HIV-infektsiooniga patsientidega (CDC staadium A). Nad randomiseeriti saama kas abakaviiri (ABC) annuses 600 mg üks kord päevas või 300 mg kaks korda päevas kombinatsioonis lamivudiini (300 mg üks kord päevas) ja efavirensiga (600 mg üks kord päevas). Tulemuste kokkuvõte on alarühmiti esitatud alljärgnevas tabelis.

Tõhususe tulemused 48. nädalal uuringus CNA30021 uuringu alguse HIV-1 RNA ja CD4 kategooriate järgi (ITT-e TLOVR antiretroviirusravi naiivsetel isikutel).

	ABC QD +3TC+EFV (n=384)	ABC BID +3TC+EFV (n=386)
ITT-E populatsioon TLOVR analüüs	Isikute osakaal, kellel oli HIV-1 RNA <50 koopiat/ml-s	
Kõik isikud	253/384 (66%)	261/386 (68%)
Uuringu alguse RNA kategooria <100 000 koopiat/ml	141/217 (65%)	145/217 (67%)
Uuringu alguse RNA kategooria ≥100 000 koopiat/ml	112/167 (67%)	116/169 (69%)
Uuringu alguse CD4 kategooria <50	3/6 (50%)	4/6 (67%)
Uuringu alguse CD4 kategooria 50–100	21/40 (53%)	23/37 (62%)
Uuringu alguse CD4 kategooria 101–200	57/85 (67%)	43/67 (64%)
Uuringu alguse CD4 kategooria 201–350	101/143 (71%)	114/170 (67%)
Uuringu alguse CD4 kategooria >350	71/109 (65%)	76/105 (72%)
>1 logaritmiline HIV RNA vähenemine või <50 koopiat/ml Kõik patsiendid	372/384 (97%)	373/386 (97%)

Mõlema raviskeemi puhul täheldati sarnast kliinilist efektiivsust (ravierinevuse punkthinnang: -1,7; 95% usaldusintervall -8,4, 4,9). Nende tulemuste põhjal võib 95% usaldusväärsusega järeldada, et tõeline erinevus ei ole üle 8,4% kaks korda päevas manustatava raviskeemi kasuks. See potentsiaalne erinevus on piisavalt väike järeldamiseks, et abakaviiri üks kord päevas manustamine ei ole vähem efektiivne abakaviiri kaks korda päevas manustamisest.

Viroloogilise ravivastuse puudumise (viiruse hulk >50 koopiat/ml) madal üldine esinemissagedus oli sarnane nii üks kui kaks korda päevas manustatava ravi grupis (vastavalt 10% ja 8%). Väikesemahulises genotüübilise analüüsi valimis esines nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoritega seotud mutatsioone sagedamini üks kord päevas kui kaks korda päevas manustatava abakaviiri raviskeemi puhul. Sellest uuringust saadud väheste andmete tõttu ei saa teha kindlaid järeldusi.

Mõnedes Kivexa võrdlusuuringutes, nt . *HEAT*, *ACTG5202* ja *ASSERT*, on saadud vastuolulisi andmeid.

EPZ104057 (uuring HEAT) oli randomiseeritud, topeltpime, platseeboga sobitatud, 96-nädalane mitmekeskuseline uuring, kus esmane eesmärk oli hinnata abakaviiri/lamivudiini (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) ja tenofoviiri/emtritsitabiini (TDF/FTC, 300 mg/200 mg) suhtelist efektiivsust, kui kumbagi manustati üks kord ööpäevas kombinatsioonis lopinaviiri/ritonaviiriga (LPV/r, 800 mg/200 mg) HIV-infektsiooniga, varem ravi mittesaanud täiskasvanutele. Esmane efektiivsuse analüüs viidi läbi 48. nädalal ning uuring jätkus 96. nädalani ja demonstreeris samaväärsust. Järgnevalt on toodud tulemuste kokkuvõte:

**Viroloogiline ravivastus plasma HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml alusel
ITT-populatsioon M=N üleminek kaasa arvatud**

Viroloogiline ravivastus	ABC/3TC +LPV/r (N = 343)		TDF/FTC + LPV/r (N = 345)	
	Nädal 48	Nädal 96	Nädal 48	Nädal 96
Üldine ravivastus (stratifitseeritud HIV-1 RNA algtaseme järgi)	231/343 (68%)	205/343 (60%)	232/345 (67%)	200/345 (58%)
Ravivastus HIV-1 RNA algtaseme <100 000 k/ml järgi	134/188 (71%)	118/188 (63%)	141/205 (69%)	119/205 (58%)
Ravivastus HIV-1 RNA algtaseme ≥100 000 k/ml järgi	97/155 (63%)	87/155 (56%)	91/140 (65%)	81/140 (58%)

Sarnast viroloogilist ravivastust täheldati mõlema raviskeemi puhul (punkthinnang ravierinevusele 48. nädalal: 0,39%, 95% CI: -6,63, 7,40).

Uuring ACTG 5202 oli mitmekeskuseline, randomiseeritud võrdlusuuring, kus topeltpimedat abakaviiri/lamivudiini või emtritsitabiini/tenofoviiri kasutati kombinatsioonis avatud sildiga efavirensi või atazanaviiri/ritonaviiriga varem ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga patsientidel. Patsiendid stratifitseeriti skriiningu ajal plasma HIV-1 RNA taseme < 100 000 ja ≥ 100 000 koopiat/ml alusel. Uuringu ACTG 5202 vaheanalüüs näitas, et ravi abakaviiri/lamivudiiniga oli emtritsitabiini/tenofoviiriga võrreldes seotud statistiliselt oluliselt suurema viroloogilise ravivastuse puudumise riskiga (mida määratleti kui viiruse hulka >1000 koopiat/ml 16. nädalal või pärast seda ja enne 24. nädalat või HIV-RNA taset >200 koopiat/ml 24. nädalal või pärast seda) uuritavatel, kellel oli skriiningu ajal viiruse hulk ≥ 100 000 koopiat/ml (hinnanguline riskisuhe: 2,33, 95% CI: 1,46, 3,72; p=0,0003). Täheldatud efektiivsuse erinevuste tõttu soovitas andmete ohutuse jälgimiskomisjon (*Data Safety Monitoring Board*, DSMB) kaaluda kõikide kõrge viiruse hulga alagruppi kuuluvate uuritavate ravi muutmist. Madala viiruse hulga alagruppi kuuluvad uuritavad jätkasid uuringu raames pimeravi.

Madala viiruse hulga alagruppi kuuluvatelt uuritavatelt saadud andmete analüüs ei näidanud tõestatavat erinevust nukleosiidide analoogide vahel patsientide osas, kellel ei puudunud 96. nädalal viroloogiline ravivastus. Tulemused on toodud järgnevalt:

- 88,3% ABC/3TC vs 90,3% TDF/FTC puhul, kui atazanaviiri/ritonaviiri kasutati kolmanda ravimina, ravierinevus -2,0% (95% CI -7,5%, 3,4%),
- 87,4% ABC/3TC vs 89,2% TDF/FTC, puhul, kui efavirensi kasutati kolmanda ravimina, ravierinevus -1,8% (95% CI -7,5%, 3,9%).

CNA109586 (uuring ASSERT) oli mitmekeskuseline, avatud, randomiseeritud uuring, kus abakaviiri/lamivudiini (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) ja tenofoviiri/emtritsitabiini (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), mida kumbagi manustati üks kord päevas koos efavirensiga (EFV, 600 mg), kasutati retroviirusvastast ravi mittesaanud, HLA-B*5701 negatiivsetel, HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel. Viroloogiliste tulemuste kokkuvõte on esitatud järgnevas tabelis:

Viroloogiline ravivastus 48. nädalal ITT-populatsioon < 50 koopiat/ml TLOVR

	ABC/3TC + EFV (N =192)	TDF/FTC + EFV (N =193)
Üldine ravivastus	114/192 (59%)	137/193 (71%)
Ravivastus HIV-1 RNA algtaseme <100 000 k/ml järgi	61/95 (64%)	62/83 (75%)
Ravivastus HIV-1 RNA algtaseme ≥100 000 k/ml järgi	53/97 (55%)	75/110 (68%)

48. nädalal täheldati väiksemat viroloogilise ravivastuse määra ABC/3TC puhul TDF/FTC-ga võrreldes (punkthinnang ravierinevusele: 11,6%, 95% CI: 2,2, 21,1).

Varem ravi saanud patsiendid

Kahe uuringu, CAL30001 ja ESS30008, andmed näitasid, et Kivexa manustamisel üks kord ööpäevas on ravikogemusega patsientidel samasugune viroloogiline tõhusus kui abakaviiril annuses 300 mg kaks korda ööpäevas pluss lamivudiinil 300 mg üks kord ööpäevas või 150 mg kaks korda ööpäevas.

Uuringus CAL30001 randomiseeriti 182 varem ravi saanud patsienti, kellel puudus viroloogiline ravivastus, ja nad said raviks kas Kivexa't üks kord päevas või abakaviiri 300 mg kaks korda päevas pluss lamivudiini 300 mg üks kord päevas, mõlemat kombinatsioonis tenofoviiri ja proteaasi inhibiitori või mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoriga 48 nädala jooksul. Täheldati HIV-1 RNA taseme sarnast langust, mõõdetuna keskmine kõveraallane pindala miinus algväärtus, näidates, et Kivexa rühm ei olnud halvem abakaviir pluss lamivudiin kaks korda ööpäevas rühmast (AAUCMB, vastavalt -1,65 log₁₀ koopiat/ml versus -1,83 log₁₀ koopiat/ml, 95% usaldusintervall -0,13, 0,38). Patsientide arv, kellel HIV-1 RNA tase oli 48. nädalal <50 koopiat/ml (50% versus 47%) ja <400 koopiat/ml (54% versus 57%), oli samuti mõlemas grupis sarnane (ITT populatsioon). Ent kuna selles uuringus osalesid ainult mõõdukalt ravi saanud patsiendid ning puudus gruppidevaheline tasakaal esialgse viiruse hulga osas, tuleb neid tulemusi tõlgendada ettevaatusega.

Uuringus ESS30008 randomiseeriti 260 viroloogilise supressiooniga patsienti, kes said esmavaliku raviks 300 mg abakaviiri pluss 150 mg lamivudiini kaks korda päevas ja proteaasi inhibiitorit või mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorit, jätkama seda raviskeemi või üle minema Kivexa pluss proteaasi inhibiitori või mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitori kasutamisele 48 nädala jooksul. 48. nädala tulemused näitasid, et Kivexa grupis saavutati sarnane viroloogiline ravivastus kui abakaviiri pluss lamivudiini grupis: see baseerus patsientide arvul, kellel HIV-1 RNA tase oli <50 koopiat/ml (vastavalt 90% ja 85%, 95% usaldusintervall -2,7, 13,5).

Müügiloa hoidja ei ole abakaviiri/lamivudiini kombinatsiooni jaoks välja selgitanud genotüübilise tundlikkuse skoori (GSS, *genotypic sensitivity score*). Tabelis on esitatud CAL30001 uuringus ravikogemusega patsientidel, kellel 48. nädalal oli HIV-RNA <50 koopiat/ml, genotüübilise tundlikkuse skoori järgi määratud optimeeritud baasravi (OBT, *optimized background therapy*). Hinnati ka peamiste IAS-USA määratletud mutatsioonide mõju abakaviiri või lamivudiini ravivastusele ja mitme mitte-pöördtranskriptaasiinhibiitori resistentsusega seotud mutatsioonide arvule uuringu alguses olemasolevatest mutatsioonidest. GSS saadi Monogrami aruannetest, milles tundlikele viirustele määrati väärtused 1–4, tuginedes raviskeemi ravimite arvule, ja vähenenud tundlikkusega viirustele määrati väärtus 0. Genotüübilise tundlikkuse skoori ei saadud uuringu alguses kõigi patsientide kohta. CAL30001 uuringus saadi üks kord ööpäevas ja kaks korda ööpäevas abakaviiri kasutatavate ravimite rühmades samasugusel hulgal patsientidel GSS skoorid <2 või ≥2, mis 48. nädalaks vähendasid viiruskoopiate arvu edukalt <50 koopiale/ml.

Patsientide osakaal CAL30001 uuringus, kellel 48. nädalal oli viiruskoopiaid <50 koopiat/ml genotüübilise tundlikkuse skoori järgi OBT korral ja uuringu alguse mutatsioonide arvu järgi.

	ABC/3TC FDC QD (n=94) Uuringu alguse mutatsioonide arv ¹				ABC BID +3TC QD (n=88)
Genotüübiline tundlikkuse skoor OBT korral	Kõik	0–1	2–5	6+	Kõik
≤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%)
Teadmata	8/14 (57%)	6/14 (43%)	2/14 (14%)	0	2/6 (33%)
Kõik	47/94 (50%)	30/94 (32%)	17/94 (18%)	0	41/88 (47%)

¹ Peamised IAS-USA määratletud abakaviiri või lamivudiini mutatsioonid ja mitme mitte-pöördranskriptaasi inhibiitori resistentsusega seotud mutatsioonid

CNA109586 (ASSERT) ja CNA30021 uuringutes saadi ravi –naiivsete patsientide genotüübiandmed patsientide alarühma skriinimisel või uuringu alguses ja nende patsientide kohta, kes vastasid ravi ebaõnnestumise viroloogilistele kriteeriumitele. CNA30021 uuringu patsiendi alarühma osalised andmed on esitatud alltoodud tabelis, kuid neid tuleb tõlgendada ettevaatusega. Ravimitundlikkuse skoorid määrati iga patsiendi viiruse genotüübi kohta, kasutades ANRS 2009 HIV-1 genotüübilise ravimiresistentsus algoritmi. Igale skeemis olevale tundlikule ravimile määrati skoor 1 ja ravimitele, mille kohta ANRS-i algoritm ennustas resistentsust, määrati väärtus 0.

Patsientide osakaal CNA30021 uuringus, kellel 48. nädalal oli viiruskoopiaid <50 koopiat/ml, genotüübilise tundlikkuse skoori järgi OBT korral ja uuringu alguse mutatsioonide arvu järgi.

	ABC QD + 3TC QD + EFV QD (N=384) Uuringu alguse mutatsioonide arv ¹				ABC BID+ 3TC QD + EFV QD (N=386)
Genotüübiline tundlikkuse skoor OBT korral	Kõik	0–1	2–5	6+	Kõik
≤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%)
Kõik	60/125 (48%)	59/125 (47%)	1/125 (<1%)	0	60/120 (50%)

¹Peamised IAS-USA (detsember 2009) määratud mutatsioonid abakaviiri või lamivudiini jaoks

Abakaviiri ja lamivudiini üks kord ööpäevas ja kaks korda ööpäevas manustamist võrreldi HIV-infektsiooniga lastel läbi viidud randomiseeritud mitmekeskuselises kontrollitud uuringus. Uuringusse ARROW (COL105677) kaasati 1206 last vanuses 3 kuud kuni 17 aastat, kellele annustati ravimit vastavalt Maailma Tervishoiuorganisatsiooni ravijuhistes (HIV-infektsiooni retroviirusvastane ravi väikelastel ja lastel, 2006) sisalduvatele kehakaalul põhinevatele soovitudele.

Pärast 36 nädalat kestnud ravi abakaviiri ja lamivudiiniga kaks korda ööpäevas randomiseeriti 669 sobivat uuringualust jätkama ravimite manustamist kaks korda ööpäevas või minema üle abakaviiri ja lamivudiini manustamisele üks kord ööpäevas veel vähemalt 96 nädala jooksul. Selles populatsioonis said 104 patsienti, kes kaalusid vähemalt 25 kg, 600 mg abakaviiri ja 300 mg lamivudiini Kivexa kujul üks kord ööpäevas; ravi kestuse mediaan oli 596 päeva.

Selles uuringus randomiseeritud 669 uuringualuse (vanuses 12 kuud kuni ≤ 17 aastat) seas saavutati abakaviiri/lamivudiini üks kord ööpäevas manustamise rühmas samaväärsed tulemused võrreldes kaks korda ööpäevas manustamise rühmaga vastavalt eelnevalt kindlaksmääratud samaväärsuse piirväärtusele -12% esmase tulemusnäitaja (viiruse hulk < 80 koopiat/ml 48. nädalal) ja teisese tulemusnäitaja (96. nädalal) ning kõikide teiste uuritud lüüsi väärtuste (< 200 koopiat/ml, < 400 koopiat/ml, < 1000 koopiat/ml) osas, mis kõik jäid samaväärsuse piiridesse. Heterogeensuse suhtes testivad alarühma analüüsid (üks *versus* kaks korda ööpäevas) ei näidanud soo, vanuse ega randomiseerimise aegse viiruse hulga märkimisväärset mõju. Järeldused toetasid samaväärsust hoolimata analüüsimeetodist.

104 Kivexa't saanud patsiendi (sh 25...40 kg kehakaaluga patsientide) seas oli viiruse supressioon sarnane.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Fikseeritud annustes abakaviiri ja lamivudiini sisaldav kombineeritud tablett on bioekvivalentne eraldi manustatud lamivudiini ja abakaviiriga. Seda on demonstreeritud ühekordse annuse 3-grupilises ristuva ülesehitusega bioekvivalentsuuringus, kus hinnati tervetele täiskasvanutele ($n=30$) manustatud kombineeritud tablette (tühja kõhuga) versus 2 x 300 mg abakaviiri tablette pluss 2 x 150 mg lamivudiini tablette (tühja kõhuga) versus koos suure rasvasisaldusega einega manustatud kombineeritud tablette. Tühja kõhuga manustamise puhul ei täheldatud olulist erinevust imendumise ulatuse osas, mida mõõdeti iga komponendi kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) järgi. Kombineeritud tablettide tühja ja täiskõhuga manustamise võrdlemisel ei ilmnenud toidu kliiniliselt olulist mõju. Need tulemused näitavad, et kombineeritud tablette võib võtta koos toiduga või ilma. Järgnevalt on kirjeldatud lamivudiini ja abakaviiri farmakokineetilisi omadusi.

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imenduvad abakaviir ja lamivudiin seedetraktist kiiresti ja hästi. Suu kaudu manustatud abakaviiri ja lamivudiini absoluutne biosaadavus täiskasvanutel on vastavalt umbes 83% ja 80...85%. Keskmise maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg (t_{max}) on umbes 1,5 tundi ja 1 tund vastavalt abakaviiri ja lamivudiini puhul. Pärast abakaviiri ühekordse 600 mg annuse manustamist on keskmine (CV) C_{max} 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28%) ja keskmine (CV) AUC_{∞} 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21%). Pärast lamivudiini korduvat suukaudset manustamist annuses 300 mg üks kord päevas seitsme päeva jooksul on keskmine (CV) tasakaalukontsentratsiooni faasi C_{max} 2,04 $\mu\text{g/ml}$ (26%) ja keskmine (CV) AUC_{24} 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21%).

Jaotumine

Abakaviiri ja lamivudiini intravenoosse manustamise uuringutest on ilmnenud, et keskmine jaotusruumala on vastavalt 0,8 ja 1,3 l/kg. *In vitro* plasmavalkudega seonduvuse uuringud näitavad, et terapeutiliste kontsentratsioonide puhul seondub abakaviir inimese plasmavalkudega vaid vähesel või mõõdukal määral (~49%). Lamivudiinil on terapeutilise annusevahemiku piirides lineaarne farmakokineetika ja vähene seonduvus plasmavalkudega *in vitro* (<36%). See näitab vähest tõenäosust teiste ravimitega koostoimete tekkeks väljatõrjumise teel seosest plasmavalkudega.

Andmed näitavad, et abakaviir ja lamivudiin tungivad kesknärvisüsteemi (KNS) ja jõuavad tserebrospinaalvedelikku (TSV). Abakaviiriga läbi viidud uuringutest on ilmnenud TSV/plasma AUC suhe vahemikus 30...44%. Kui abakaviiri manustatakse annuses 600 mg 2 korda päevas, on maksimaalse kontsentratsiooni väärtused 9 korda suuremad kui abakaviiri IC_{50} (0,08 $\mu\text{g/ml}$ või 0,26 μM). Lamivudiini keskmine TSV/plasmakontsentratsiooni suhe oli 2...4 tundi pärast suukaudset manustamist ligikaudu 12%. Lamivudiini tegelik kesknärvisüsteemi tungimise ulatus ja selle seos kliinilise toimega on teadmata.

Biotransformatsioon

Abakaviir metaboliseerub peamiselt maksas, umbes 2% manustatud annusest eritub muutumatul kujul neerude kaudu. Inimesel toimub metabolism põhiliselt alkoholdehüdrogenaasi abil ja glükuronisatsiooni kaudu 5'-karboksüülhappeks ja 5'-glükuroniidiks, mis moodustavad umbes 66% manustatud annusest. Need metaboliidid erituvad uriiniga.

Lamivudiini üldises eliminatsioonis on metabolismil minimaalne tähtsus. Valdavalt eritub lamivudiin muutumatul kujul neerude kaudu. Metaboolsete koostoitmete tekkimise tõenäosus lamivudiiniga on väike tema vähese metabolismi tõttu maksas (5...10%).

Eritumine

Abakaviiri keskmine poolväärtusaeg on umbes 1,5 tundi. Pärast 300 mg abakaviiri kaks korda päevas korduvat suukaudset manustamist ei teki abakaviiri olulist kuhjumist. Abakaviiri eliminatsioon toimub metabolismi teel maksas, millele järgneb metaboliitide eritumine peamiselt uriiniga. Uriiniga eritub metaboliitidena või muutumatul kujul umbes 83% abakaviiri manustatud annusest, ülejäänud osa eritub roojaga.

Lamivudiini eliminatsiooni poolväärtusaeg on 18...19 tundi. Lamivudiini keskmine süsteemne kliirens on umbes 0,32 l/t/kg, millest valdava osa moodustab renaalne kliirens (>70%), mis toimub läbi orgaanilise katioonse transportsüsteemi. Neerukahjustusega patsientidega läbi viidud uuringutest ilmnes, et neerufunktsiooni häire mõjutab lamivudiini eliminatsiooni. Kivexa't ei soovitata kasutada patsientidel kreatiniini kliirensiga < 30 ml/min, kuna see ei võimalda vajalikku annuse kohandamist (vt lõik 4.2).

Rakusisene farmakokineetika

Uuringus, kus 20 HIV-infektsiooniga patsienti said 300 mg abakaviiri kaks korda päevas (enne 24-tunnist proovivõtmise perioodi manustati ainult üks 300 mg annus), oli geomeetriline keskmine terminaalne karboviir-TP intratsellulaarne poolväärtusaeg tasakaalukontsentratsiooni faasis 20,6 tundi, samas uuringus oli abakaviiri geomeetriline keskmine plasma poolväärtusaeg 2,6 tundi. 27 HIV-infektsiooniga patsiendi osalusega ristuva ülesehitusega uuringus oli karboviir-TP intratsellulaarne ekspositsioon suurem 600 mg abakaviiri üks kord päevas ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max24,ss} + 99\%$ ja $C_{min} + 18\%$) kui 300 mg kaks korda päevas manustamisel. Patsientidel, kes said lamivudiini 300 mg üks kord ööpäevas, oli lamivudiini-TP terminaalne rakusisene poolväärtusaeg ja lamivudiini poolväärtusaeg plasmas sarnased (vastavalt 16-19 tundi ja 18-19 tundi). 60 terve vabatahtlikuga läbiviidud ristuva ülesehitusega uuringus olid intratsellulaarse lamivudiin-TP farmakokineetilised näitajad sarnased ($AUC_{24,ss}$ ja $C_{max24,ss}$) või väiksemad ($C_{min} - 24\%$) 300 mg lamivudiini üks kord päevas kui 150 mg lamivudiini kaks korda päevas manustamisel. Üldiselt need andmed toetavad 300 mg lamivudiini ja 600 mg abakaviiri üks kord päevas kasutamist HIV-infektsiooniga patsientide raviks. Lisaks on selle üks kord päevas manustatava kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust demonstreeritud keskses kliinilises uuringus (CNA30021 – vt Kliiniline kogemus).

Patsientide erigrupid

Maksakahjustus

Farmakokineetilised andmed on saadud eraldi abakaviiri ja lamivudiini kohta.

Abakaviir metaboliseerub peamiselt maksas. Abakaviiri farmakokineetikat on uuritud kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' skoor 5...6), kellele manustati ühekordne 600 mg annus: keskmine (vahemik) – AUC väärtus oli 24.1 (10.4 kuni 54.8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Tulemused näitasid, et abakaviiri AUC suurenes keskmiselt (90%CI) 1,89 korda [1,32; 2,70] ja eliminatsiooni poolväärtusaeg 1,58 korda [1,22; 2,04]. Abakaviiri plasmakontsentratsiooni olulise varieeruvuse tõttu kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole võimalik anda kindlat annuse vähendamise soovitusi.

Mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidelt saadud andmed näitavad, et maksafunktsiooni häire ei mõjuta oluliselt lamivudiini farmakokineetikat.

Abakaviiri puhul saadud andmete põhjal ei soovitata Kivexa't kasutada mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel.

Neerukahjustus

Farmakokineetilised andmed on saadud eraldi lamivudiini ja abakaviiri kohta. Abakaviir metaboliseerub peamiselt maksas, umbes 2% abakaviirist eritub muutumatul kujul uriiniga. Abakaviiri farmakokineetika lõpp-staadiumis neeruhaigusega patsientidel on sarnane normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Uuringutest lamivudiiniga on ilmnenu, et neerufunktsiooni häirega patsientidel suureneb plasmakontsentratsioon (AUC) kliirensi aeglustumise tõttu. Kivexa't ei soovitata kasutada patsientidel kreatiniini kliirensiga < 30 ml/min, kuna see ei võimalda vajalikku annuse kohandamist.

Eakad patsiendid

Puuduvad farmakokineetilised andmed üle 65-aastaste patsientide kohta.

Lapsed

Lastele manustamisel imendub abakaviir suukaudsetest ravimvormidest kiiresti ja hästi. Laste farmakokineetilised uuringud on näidanud, et ravimi manustamisel üks kord ööpäevas saavutatakse samaväärsed AUC₂₄ väärtused kui ravimi manustamisel kaks korda ööpäevas, kasutades nii suukaudse lahuse kui tablettide sama ööpäevast koguannust.

Lamivudiini absoluutne biosaadavus (ligikaudu 58...66%) oli alla 12-aastastel lastel madalam ja varieeruvam. Kuid tablettidega läbi viidud laste farmakokineetilised uuringud on näidanud, et ravimi manustamisel üks kord ööpäevas saavutatakse samaväärsed AUC₂₄ väärtused kui ravimi manustamisel kaks korda ööpäevas, kasutades sama ööpäevast koguannust.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Välja arvatud negatiivne *in vivo* roti mikrotuumade test, ei ole andmeid abakaviiri ja lamivudiini kombinatsioonipreparaadi kasutamise kohta katseloomadel.

Mutageensus ja kartsinogeensus

Bakteriaalsetes testides ei olnud abakaviir ega lamivudiin mutageense toimega, kuid sarnaselt teiste nukleosiidi analoogidega inhibeerisid nad tsellulaarset DNA replikatsiooni imetajarakkudel teostatud *in vitro* testides, näiteks hiire lümfoomirakkude testis. Abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooniga teostatud *in vivo* roti mikrotuumade testi tulemused olid negatiivsed.

In vivo uuringutes ei ole lamivudiini kliinilistest plasmakontsentratsioonidest 40...50 korda kõrgemate puhul genotoksilist toimet leitud. Abakaviiril on suurte kontsentratsioonide puhul nii *in vitro* kui *in vivo* nõrk kromosoomide kahjustav toime.

Abakaviiri ja lamivudiini kombinatsiooni kartsinogeensusust ei ole uuritud. Pikaajalistes kartsinogeensusu uuringutes hiirte ja rottidega ei ole lamivudiinil kartsinogeenset toimet täheldatud. Kartsinogeensusu uuringutes, kus abakaviiri manustati suu kaudu hiirtele ja rottidele, täheldati nii pahaloolumuliste kui mitte-pahaloolumuliste kasvaja esinemissageduse suurenemist. Pahaloolumulisi kasvaja leiti mõlema liigi isasloomade eesnahäärmetest ja emasloomade kliitorinäärmetest, samuti isaste rottide kilpnäärmetest ja emaste rottide maksast, kusepõiest, lümfisõlmedest ja nahaaluskoest lähtununa.

Enamik neist kasvajatest tekkis abakaviiri suurima annuse kasutamisel, mis hiirtel oli 330 mg/kg/päevas ja rottidel 600 mg/kg/päevas. Erandiks oli eesnahanäärmetest lähtunud kasvaja, mis tekkis hiirtel annuse 110 mg/kg kasutamisel. Süsteemsed plasmakontsentratsioonid hiirtel ja rottidel, mis ei avaldanud ebasoodsat mõju, on 3...7 korda suuremad ravi ajal inimesel saavutatavast süsteemsest plasmakontsentratsioonist. Kuigi nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada, lubavad need andmed arvata, et ravist saadav võimalik kasu ületab kartsinogeense riski.

Korduva manustamise toksilisus

Toksikoloogilistes uuringutes suurenes abakaviirravi toimet rottide ja ahvide maksa kaal. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada. Puuduvad kliiniliste uuringute andmed abakaviiri hepatotoksilise toime kohta. Lisaks ei ole inimesel täheldatud abakaviiri metabolismi autoinduktsiooni ega teiste maksas metaboliseeruvate ravimite metabolismi indutseerimist.

Pärast abakaviiri manustamist kahe aasta jooksul täheldati hiirte ja rottide südames kergest müokardi degeneratsioonist. Süsteemsed plasmakontsentratsioonid olid 7...24 korda suuremad inimesel saavutatavast süsteemsest kontsentratsioonist. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud.

Reproduktsoonitoksikoloogia

Reproduktsoonitoksilisuse loomkatsetes läbisid lamivudiin ja abakaviir platsentat.

Lamivudiin ei olnud loomkatsetes teratogeenne, kuid on põhjustanud embrüo varajast hukkumist küülikutel suhteliselt madala süsteemse kontsentratsiooni juures, mis on võrreldav inimestel saavutatuga. Rottidel ei põhjustanud ravim vastavat toimet ka väga suurte annuste kasutamisel.

Abakaviiri puhul on toksilist toimet embrüole ja lootele täheldatud rottidel, kuid mitte küülikutel. Need leiud hõlmasid loote kehakaalu vähenemist, loote tursed ning skeletiväärarengute esinemissageduse suurenemist, varajast emakasisest surma ja surnultsünde. Nende leidude põhjal ei ole võimalik teha järeldusi abakaviiri teratogeense toime kohta.

Rottidega teostatud fertiilsusuuringust ilmnes, et abakaviiril ja lamivudiinil puudub mõju isas- ja emasloomade viljakusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

magneesiumstearaat
mikrokristalne tselluloos
naatriumtärklisglükollaat

Tableti kate

Opadry Orange YS-1-13065-A, mis sisaldab:

hüpromelloos
titaandioksiid
makrogool 400
polüsorbaat 80
päikeseloojangukollane FCF (E110)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

30 tabletti läbipaistmatutes valgetes (PVC/PVDC-alumiinium/paber) lastekindlates blisterpakendites. Multipakendid sisaldavad 90 tabletti (kolme 30 tabletiga pakendit) läbipaistmatutes valgetes (PVC/PVDC-alumiinium) lastekindlates blisterpakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. detsember 2004
Müügiloa uuendamise kuupäev: 17. november 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.emea.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Käesoleva ravimi PSURi esitamise nõuded on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c lõikes 7 sätestatud liidu võrdluskupäevade loetelus (EURD loetelu) ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud hilisemates ajakohastatud versioonides.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTERPAKENDI VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kivexa 600 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
abakaviir/lamivudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kaetud tablett sisaldab 600 mg abakaviiri (abakaviirsulfaadina) ja 300 mg lamivudiini

3. ABIAINED

Sisaldab päikeseloojangukollast (E110), lisainformatsioon vt pakendi infoleht

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Eemaldage pakendist infokaart, mis sisaldab tähtsat ohutusalast teavet

HOIATUS! Ülitundlikkusreaktsioonile viitavate sümptomite ilmnemisel kontakteeruge OTSEKOHE oma arstiga

„Rebi siit“

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/298/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

kivexa

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Läbipaistvasse plastikmaterjali pakitud 90 tableti (kolm 30 kaetud tabletiga pakendit) välisetikett (*Blue Box*'iga)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kivexa 600 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
abakaviir/lamivudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kaetud tablett sisaldab 600 mg abakaviiri (abakaviirsulfaadina) ja 300 mg lamivudiini

3. ABIAINED

Sisaldab päikeseloojangukollast (E110), lisainformatsioon vt pakendi infoleht

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Multipakend sisaldab 90 kaetud tabletti (kolm pakendit 30 tabletiga)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

HOIATUS! Ülitundlikkusreaktsioonile viitavate sümptomite ilmnemisel kontakteeruge OTSEKOHE oma arstiga

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/298/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

kivexa

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**90 tabletti (kolme 30 kaetud tabletiga pakendit) sisaldavad multipakendid – ilma *blue box*'ita –
BLISTERPAKENDI VÄLISPAKEND
30 TABLETTI**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kivexa 600 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
abakaviir/lamivudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kaetud tablett sisaldab 600 mg abakaviiri (abakaviirsulfaadina) ja 300 mg lamivudiini

3. ABIAINED

Sisaldab päikeseloojangukollast (E110), lisainformatsioon vt pakendi infoleht

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kaetud tabletti
Multipakendi komponent, ei müüda eraldi

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Eemaldage pakendist infokaart, mis sisaldab tähtsat ohutuslast teavet

HOIATUS! Ülitundlikkusreaktsioonile viitavate sümptomite ilmnemisel kontakteeruge OTSEKOHE oma arstiga

„Rebi siit“

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kivexa 600 mg/300 mg tabletid
abakaviir/lamivudiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

ViiV Healthcare BV

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUBER

Partii nr:

5. MUU

KIVEXA TABLETTIDE INFOKAART

POOL 1

TÄHTIS - INFOKAART
Kivexa (abakaviir / lamivudiin) tabletid
Seda kaarti tuleb endaga kogu aeg kaasas kanda

Kuna Kivexa sisaldab abakaviiri, võib mõnedel Kivexa't kasutavatel patsientidel tekkida ülitundlikkusreaktsioon (raskekujuline allergiline reaktsioon), mis **võib olla eluohtlik**, kui ravi Kivexa'ga jätkatakse. **VÕTKE OTSEKOHE ÜHENDUST OMA ARSTIGA, et küsida nõu Kivexa-ravi katkestamise kohta juhul, kui:**

- 1) **teil tekib nahalööve VÕI**
- 2) **teil tekib üks või enam sümptomit vähemalt KAHEST järgnevast grupist**
 - palavik
 - hingeldus, kurguvalu või köha
 - iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus või kõhuvalu
 - tugev väsimus, valud või üldine halb enesetunne

Kui te olete Kivexa-ravi katkestanud selle reaktsiooni tõttu, **EI TOHI TE ENAM KUNAGI KASUTADA** Kivexa't ega ühtegi teist abakaviiri sisaldavat ravimit (nt Ziagen, Triumeq või Trizivir), kuna **tundide jooksul** võib tekkida eluohtlik vererõhu langus või surm.

(vt pöördel)

POOL 2

Kontakteeruge otsekohe oma arstiga, kui te arvate, et teil on tekkinud ülitundlikkusreaktsioon Kivexa suhtes. Märkige siia oma arsti kontaktandmed:

Doktor: Tel:

Kui te ei saa oma arstiga ühendust, pöörduge kohe lähimasse haiglasse.

Lisaküsimuste tekkimisel Kivexa kohta kontakteeruge [siia tuleb märkida kohaliku esinduse nimi ja telefoninumber]

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Kivexa 600 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid abakaviir/lamivudiin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

TÄHTIS – Ülitundlikkusreaktsioonid

Kivexa sisaldab abakaviiri (mis on ka selliste ravimite, nagu **Trizivir**, **Triumeq** ja **Ziagen** toimeaine). Mõnedel inimestel, kes võtavad abakaviiri, võivad tekkida **ülitundlikkusreaktsioonid** (raske allergiline reaktsioon), mis võivad abakaviiri sisaldavate ravimite võtmise jätkamisel olla eluohtlikud.

! Te peate hoolikalt lugema lõigus 4 „Ülitundlikkusreaktsioonid” kogu informatsiooni.

Kivexa pakendisse kuulub ka **infokaart**, mis tuletab teile ja meditsiinipersonalile meelde abakaviiriga seotud ülitundlikkuse ohtu. **See kaart tuleb pakendist eemaldada ja endaga kogu aeg kaasas kanda.**

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kivexa ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kivexa võtmist
3. Kuidas Kivexa't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kivexa't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Kivexa ja milleks seda kasutatakse

Kivexa't kasutatakse HIV (inimese immuunpuudulikkuse viirus) infektsiooni raviks täiskasvanutel, noorukitel ja lastel kehakaaluga vähemalt 25 kg.

Kivexa sisaldab kahte toimeainet, mida kasutatakse HIV infektsiooni raviks: abakaviir ja lamivudiin. Need kuuluvad retroviiruste vastaste ravimite rühma, mida *nimetatakse nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoriteks (NRTId)*.

Kivexa ei ravi HIV infektsiooni täielikult, vaid see vähendab viiruse hulka organismis ja hoiab seda madalal tasemel. Ravim suurendab ka CD4 rakkude arvu teie veres. CD4 rakud on teatud tüüpi valgeverelibled, millel on tähtis roll aidamaks võidelda infektsiooni vastu.

Kõik inimesed ei reageeri Kivexa-ravile ühtemoodi. Teie arst jälgib teie ravi tõhusust.

2. Mida on vaja teada enne Kivexa võtmist

Kivexa't ei tohi võtta:

- kui olete **allergiline (ülitundlik)** abakaviiri (või muude abakaviiri sisaldavate ravimite, nt **Trizivir'i**, **Triumeq'i** või **Ziagen'i** suhtes), lamivudiini või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes.

- ! Lugege hoolikalt kogu ülitundlikkusreaktsioonide kohta käivat informatsiooni lõigus 4.**
- ➔ Kui te arvate, et see kehtib teie puhul, **rääkige oma arstiga. Ärge võtke Kivexa't.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Mõnedel patsientidel, kes võtavad Kivexa't või teisi kombineeritud HIV ravimeid, on suurem risk raskete kõrvaltoimete tekkeks. Te peate olema eriti valvel:

- kui teil on **mõõdukas või raske maksahaigus**
 - kui teil on raske **maksahaigus**, s.h B- või C-hepatiit (kui te põete hepatiit B infektsiooni, ärge lõpetage Kivexa võtmist ilma arsti soovituseta, kuna hepatiit võib ägeneda)
 - kui te olete tugevalt **ülekaaluline** (eriti kui te olete naisterahvas)
 - kui te põete **neeruhaigust**
- ➔ Kui mõni nendest kehtib teie puhul, **rääkige enne Kivexa kasutamist oma arstiga**. Te võite ravimi võtmise ajal vajada lisakontrolle, s.h vereanalüüse. **Lisainformatsiooniks vt lõiku 4.**

Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioonid

Ülitundlikkusreaktsioon (raske allergiline reaktsioon) võib tekkida isegi ilma HLA-B*5701 geenita patsientidel.

Lugege hoolikalt kogu ülitundlikkusreaktsioonide kohta käivat informatsiooni selle infolehe lõigus 4.

Südame-veresoonkonna kahjustuste oht

Ei saa välistada võimalikku seost abakaviiri ja südame-veresoonkonna kahjustuste suurenenud riski vahel.

- ➔ Kui teil esineb südame-veresoonkonna probleeme, kui te suitsetate või põete haigusi, mis suurendavad südame-veresoonkonna haiguste riski (nagu kõrge vererõhk ja suhkurtõbi), **rääkige sellest oma arstile**. Ärge lõpetage ravimi võtmist, kui seda ei ole soovitanud teie arst.

Jälgige olulisi sümptomeid

Mõnedel patsientidel, kes võtavad HIV infektsiooni ravimeid, tekivad teised seisundid, mis võivad olla tõsised. Te peate Kivexa võtmise ajal olema teadlik olulistest nähtudest ja sümptomitest, mida jälgida.

- ➔ **Lugege selle infolehe lõigust 4 informatsiooni „Teised võimalikud kõrvaltoimed HIV kombineeritud ravis”.**

Muud ravimid ja Kivexa

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Pidage meeles rääkida oma arstile või apteekrile, kui te hakkate Kivexa-ravi ajal võtma mingit uut ravimit.

Neid ravimeid ei tohi kasutada koos Kivexa'ga:

- emtritsitabiin, mida kasutatakse **HIV-nakkuse** raviks
 - teised lamivudiini sisaldavad ravimid, mida kasutatakse **HIV-nakkuse** või **B-hepatiidi** raviks
 - antibiootikum **trimetoprimi/sulfametoksasooli** suuri annuseid
 - kladribiin, mida kasutatakse karvrakulise leukeemia raviks.
- ➔ Kui teid hakatakse ravima mõnega nendest ravimitest, **rääkige seda oma arstile**.

Mõned ravimid toimivad koos Kivexa'ga

Need on nt:

- **epilepsiaravim fenütoiin**.
- ➔ Kui te võtate fenütoiini, **öelge seda oma arstile**. Teie arst võib pidada vajalikuks teid Kivexa võtmise ajal jälgida.

- **metadoon**, mida kasutatakse **heroiini asendusravis**. Abakaviir suurendab metadooni organismist eemaldamise kiirust. Kui te võtate metadooni, kontrollitakse teid võõrutusnähtude suhtes. Arst võib teie metadooni annust muuta.

➔ **Öelge oma arstile**, kui te võtate metadooni.

- **sorbitooli ja teisi suhkuralkohole** (nt ksülitool, mannitool, laktitool või maltitool) sisaldavad ravimid (tavaliselt vedelikud), mida kasutatakse regulaarselt.

Öelge oma arstile või apteekrile, kui te võtate mõnda sorbitooli sisaldavat ravimit.

- **Riotsiguaat**, mida kasutatakse **kõrge rõhu raviks veresoontes** (kopsuarterites), mis viivad verd südamest kopsudesse. Teie arst võib vähendada riotsiguaadi annust, sest abakaviir võib suurendada riotsiguaadi sisaldust veres.

Rasedus

Kivexa't ei soovitata raseduse ajal kasutada. Kivexa ja teised sarnased ravimid võivad sündimata lastel tekitada kõrvaltoimeid. **Kui te olete raseduse ajal kasutanud Kivexa't**, võib arst teie lapse arengu jälgimiseks nõuda regulaarselt vereanalüüsides ja teiste diagnostiliste analüüsides tegemist. Lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoreid, kaalus kaitse HIV-i eest üles kõrvaltoimete riski.

Imetamine

HIV-positiivsed naised **ei tohi** last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Kivexa's sisalduvad koostisained võivad väikeses koguses erituda ka rinnapiima.

Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu** oma arstiga..

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kivexa võib põhjustada kõrvaltoimeid, mis võivad mõjutada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

Rääkige oma arstiga autojuhtimise või masinatega töötamise võimest Kivexa võtmise ajal.

Tähtis informatsioon mõnede teiste Kivexa koostisainete kohta

Kivexa sisaldab värvainet päikeseloojangu kollane (E110), mis võib mõnedel inimestel põhjustada allergilisi reaktsioone.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Kivexa't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kivexa soovitatakse täiskasvanutele, noorukitele ja lastele kehakaaluga 25 kg või enam on üks tablett üks kord ööpäevas.

Neelake tablett alla tervelt koos veega. Kivexa't võib võtta koos toiduga või ilma.

Olge regulaarselt oma arstiga ühenduses

Kivexa aitab teie seisundit kontrolli all hoida. Te peate seda võtma iga päev, et teie seisund ei halveneks. Teil võivad siiski tekkida teised infektsioonid ja haigused, mis on seotud HIV infektsiooniga.

➔ **Pidage ühendust oma arstiga ja ärge lõpetage Kivexa võtmist ilma tema soovituseta.**

Kui te võtate Kivexa't rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate kogemata liiga palju Kivexa't, peate edasiste nõuannete saamiseks kontakteeruma oma arsti või apteekriga või pöörduma lähimasse haiglasse.

Kui te unustate Kivexa't võtta

Kui te unustate annuse võtmata, tehke seda niipea kui meelde tuleb. Seejärel jätkake nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Tähtis on Kivexa't võtta regulaarselt, kuna ebaregulaarse kasutamise korral võib suureneda ülitundlikkusreaktsiooni tekke risk.

Kui te lõpetate Kivexa võtmise

Kui te olete Kivexa-ravi mingil põhjusel lõpetanud - eriti kõrvaltoimete kahtluse või muu haiguse tõttu:

- ➔ **On tähtis arstiga nõu pidada enne ravi taasalustamist.** Teie arst kontrollib, kas teie sümptomid olid seotud ülitundlikkusreaktsiooniga. Kui arst otsustab, et need võivad olla seotud, **palub ta teil enam mitte kunagi Kivexa't või teisi abakaviiri sisaldavaid ravimeid (nt Trizivir, Triumeq või Ziagen) võtta.** On tähtis, et te järgiksite tema nõuannet.

Kui teie arst soovib teil Kivexa võtmist uuesti alustada, võib ta paluda teil esimesed annused võtta kohas, kus arstiabi on vajadusel kergesti kättesaadav.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

HIV-infektsiooni ravimisel ei ole alati võimalik öelda, kas kõrvaltoime on tingitud Kivexa'st, teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest või HIV-infektsioonist endast. **Seetõttu on väga tähtis, et te informeeriksite arsti kõigist oma tervisliku seisundi muutustest.**

Ülitundlikkusreaktsioon (raske allergiline reaktsioon) võib tekkida isegi ilma HLA-B*5701 geenita patsientidel. Seda kirjeldatakse käesoleva infolehe lõigus pealkirjaga „Ülitundlikkusreaktsioonid”.

Tähtis on see tõsist reaktsiooni puudutav informatsioon läbi lugeda ja sellest aru saada.

Nagu allpool Kivexa kohta loetletud kõrvaltoimed, võivad HIV kombineeritud ravis tekkida ka teised seisundid.

- ➔ On oluline, et te loeksite sellest lõigust hiljem informatsiooni pealkirja „Teised võimalikud kõrvaltoimed HIV kombineeritud ravis” alt.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Kivexa sisaldab abakaviiri (mis on ka selliste ravimite nagu **Trizivir, Triumeq ja Ziagen** toimeaine). Abakaviir võib põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone, mida nimetatakse ülitundlikkusreaktsioonideks. Neid ülitundlikkusreaktsioone on sagedamini täheldatud abakaviiri sisaldavaid ravimeid võtvatel inimestel.

Kellel see reaktsioon esineb?

Igaühel, kes võtab Kivexa't, võib tekkida ülitundlikkusreaktsioon abakaviirile, mis võib Kivexa võtmise jätkamisel osutada eluohtlikuks.

Teil võib selline reaktsioon tekkida suurema tõenäosusega, kui teil esineb geen, mida nimetatakse **HLA-B*5701** (aga teil võib reaktsioon tekkida ka siis, kui teil see geen puudub). Enne teile Kivexa väljakirjutamist, tuleb teilt võtta analüüse selle geeni tuvastamiseks. **Kui te teate, et teil esineb see geenitüüp, öelge seda enne Kivexa võtmist oma arstile.**

Ülitundlikkusreaktsioon tekkis umbes 3...4-l igast 100-st kliinilises uuringus abakaviiriga ravitud patsiendist, kellel puudus HLA-B*5701 geen.

Millised on sümptomid?

Kõige sagedasemad sümptomid on:

- **palavik** (kõrge kehatemperatuur) **ja nahalööve.**

Teised sagedased sümptomid on:

- iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, tugev väsimus.

Muud sümptomid on:

liiges- või lihasvalu, kaela turse, hingeldus, kurguvalu, köha, aeg-ajalt esinevad peavalud, silmapõletik (konjunktiviit), suuhaavandid, madal vererõhk, käte või jalgade surisemine või tuimus.

Mida nende reaktsioonide korral teha?

Ülitundlikkusreaktsioonid võivad tekkida igal ajal Kivexa-ravi käigus, kuid tõenäolisemalt esimese 6 ravinädala vältel.

Pöörduge viivitamatult oma arsti poole

1. **kui teil tekib nahalööve VÕI**
2. **kui teil tekib järgmisest grupist vähemalt 2 sümptomit:**
 - palavik
 - hingeldamine, kurgu karedus või köha
 - iiveldus või oksendamine, kõhulahtisus või kõhuvalu
 - tugev väsimus või valutunne või üldine halb enesetunne

!Teie arst võib soovitada teil Kivexa võtmise lõpetada.

Kui te olete Kivexa võtmise lõpetanud

! Kui te olete ravi Kivexa'ga katkestanud ülitundlikkusreaktsiooni tõttu, **ei tohi te ENAM KUNAGI KASUTADA Kivexa't ega ühtegi teist abakaviiri sisaldavat ravimit (Trizivir, Triumeq või Ziagen).** Kui te seda teete, võib tundide jooksul tekkida eluohtlik vererõhu langus, mille tagajärjeks võib olla surm.

Kui te olete Kivexa-ravi mingil põhjusel lõpetanud - eriti kõrvaltoimete kahtluse või muu haiguse tõttu:

- ➔ **Enne ravi taasalgustamist on tähtis nõu pidada arstiga.** Teie arst kontrollib, kas teie sümptomid olid seotud ülitundlikkusreaktsiooniga. Kui arst otsustab, et need võivad olla seotud, **palub ta teil enam mitte kunagi Kivexa't või teisi abakaviiri sisaldavaid ravimeid (nt Trizivir, Triumeq või Ziagen) võtta.** On tähtis, et te järgiksite tema nõuannet.

Mõnikord on pärast abakaviiri sisaldava ravi taasalgustamist ülitundlikkusreaktsioonid tekkinud inimestel, kellel esines enne ravi katkestamist ainult üks infokaardil loetletud sümptomitest.

Väga harva on abakaviiri sisaldava ravi taasalgustamisel ülitundlikkusreaktsioon tekkinud patsientidel, kellel ei esinenud abakaviiri sisaldava ravi eelneval kasutamisel ühtegi ülitundlikkuse sümptomit.

Kui teie arst soovib teil Kivexa võtmist uuesti alustada, võib ta paluda teil esimesed annused võtta kohas, kus arstiabi on vajadusel kergesti kättesaadav.

Kui te olete abakaviiri suhtes ülitundlik, tagastage kõik kasutamata jäänud Kivexa tabletid hävitamiseks. Küsige nõu oma arstilt või apteekrilt.

Kivexa pakendisse kuulub **infokaart**, mis tuleb teile ja meditsiinipersonalile meelde ülitundlikkusreaktsioonide ohtu. **See kaart tuleb pakendist eemaldada ja endaga kogu aeg kaasas kanda.**

Sageli esinevad kõrvaltoimed:

Võivad esineda kuni **1 patsiendil 10'st**:

- ülitundlikkusreaktsioon
- peavalu
- halb enesetunne (*oksendamise*)
- halb enesetunne (*iiveldus*)
- kõhulahtisus
- kõhuvalu
- söögiisu kadumine
- väsimus, energiapuudus
- palavik
- üldine halb enesetunne
- unetus
- valu ja ebamugavustunne lihastes
- liigesevalu
- köha
- ninaärritus või vesine nina
- nahalööve
- juuste väljalangemine.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Võivad esineda kuni **1 patsiendil 100'st** ja on tuvastatavad vereanalüüsiga:

- punaste või valgete vereliblede madal arv (*aneemia või neutropeenia*)
- maksaensüümide taseme suurenemine veres
- vere hüübimise eest vastutavate rakkude arvu vähenemine (*trombotsütopeenia*).

Harva esinevad kõrvaltoimed

Võivad tekkida kuni **1 patsiendil 1000'st**:

- maksahäired, nagu kollatõbi, maksa suurenemine või rasv-maks, maksapõletik (hepatiit)
- kõhunäärmepõletik (*pankreatiit*)
- lihaskoe lagunemine.

Harva esinevad kõrvaltoimed, mis on tuvastatavad vereanalüüsiga:

- ensüüm *amülaasi* aktiivsuse suurenemine veres.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed

Võivad tekkida kuni **1 patsiendil 10000'st**:

- tuimus, kihelustunne nahal
- nõrkustunne jäsemetes
- nahalööve, mis võib kujuneda villideks ja meenutada välimuselt väikesi märklaudu (keskel tumedad laigud, mida ümbritseb kahvatu ala ja tume ring serva ümber) (multiformne erüteem)
- laialdaselt leviv lööve, millega kaasnevad villid ja kestendav nahk, eriti suu, nina, silmade ja suguelundite ümbruses (Stevensi-Johnson'i sündroom) ja raskekujulisem vorm, mis põhjustab naha kestendamist rohkem kui 30 % kehapinnast (toksiline epidermise nekrolüüs).
- laktatsidoos (piimhappe liiasus veres)

! Kui te märkate endal mõnda neist sümptomitest, pöörduge viivitamatult arsti poole.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed, mis on tuvastatavad vereanalüüsiga:

- luuüdi häire uute punaste vereliblede tootmisel (*täielik punavereliblede aplaasia*).

Kui teil tekivad kõrvaltoimed:

➔ Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun **rääkige sellest oma arstile või apteekrile**.

Teised võimalikud kõrvaltoimed HIV kombineeritud ravis

Kombineeritud ravi, nagu Kivexa, võib põhjustada teisi seisundeid, mis võivad tekkida HIV ravi ajal.

Infektsiooni- ja põletikunähud

Eelnevad infektsioonid võivad ägeneda

Kaugelearenenud HIV-nakkusega (AIDS) inimestel on nõrk immuunsüsteem ja neil võivad suurema tõenäosusega tekkida tõsised infektsioonid (*oportunistlikud infektsioonid*). Need infektsioonid võivad olla olnud varjatud ja nõrk immuunsüsteem ei ole neid avastanud enne ravi alustamist. Kui aga alustatakse ravi, muutub immuunsüsteem tugevamaks ning võib vöidelda infektsioonidega, mis võib omakorda põhjustada infektsiooni- või põletikunähtusid. Sümptomiteks on tavaliselt **palavik** ja mõned järgnevalt loetletud nähud:

- peavalu
- kõhuvalu
- hingamisraskus

Harvadel juhtudel võib immuunsüsteem tugevamaks muutudes rünnata ka organismi terveid kudesid (*autoimmuunsed häired*). Autoimmuunsete häirete sümptomid võivad tekkida mitu kuud pärast HIV-nakkuse ravi alustamist. Sümptomid võivad olla järgmised:

- südamepekslemine (kiire või ebakorrapärane südamepekslus) või värisemine
- hüperaktiivsus (ülemäärane rahutus ja liikumine)
- nõrkus, mis algab kätest ja jalgadest ning levib edasi kehatüve poole.

Kui teil tekivad infektsiooni- ja põletikunähud või kui te märkate mõnda ülalloetletud sümptomitest:

➔ **Pöörduge kohe oma arsti poole.** Ärge võtke ilma arsti soovituseta mingeid teisi infektsioonivastaseid ravimeid.

Teil võib tekkida probleeme luudega

Mõnedel kombineeritud HIV ravi saavatel patsientidel areneb luuhaigus nimega *osteonekroos*. See on luukoe surm, mille põhjuseks on luu kahjustunud verevarustus. See haigus võib tõenäolisemalt tekkida patsientidel:

- kui nad on saanud ravi pikka aega
- kui nad võtavad samaaegselt põletikuvastaseid ravimeid, mida nimetatakse kortikosteroidideks
- kui nad tarbivad alkoholi
- kui nende immuunsüsteem on väga nõrk
- kui nad on ülekaalulised.

Osteonekroosi sümptomid on:

- liigeste jäikus
- valud (eriti puusas, põlves või õlas)
- liikumisraskused.

Kui teil tekib mõni neist sümptomitest:

➔ **Rääkige oma arstiga.**

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kivexa't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kivexa sisaldab

Kivexa igas õhukese polümeerikattega tablettis on toimeaineteks 600 mg of abakaviiri (sulfaadina) ja 300 mg lamivudiini.

Abiained tableti sisus on mikrokristalne tselluloos, naatriumglükollaattärklis ja magneesiumstearaat. Tableti kate sisaldab Opadry Orange YS-1-13065-A, mis sisaldab hüpromelloosi, titaandioksiidi, makrogool 400, polüsorbaat 80 ja päikeseloojangukollast FCF (E110).

Kuidas Kivexa välja näeb ja pakendi sisu

Kivexa õhukese polümeerikattega tablettide ühele küljele on pressitud „GS FC2”. Tabletid on oranži värvi ja kapslikujulised ning on saadaval blisterpakendites, mis sisaldavad 30 tabletti, ja blisterpakenditena multipakendis, mis sisaldab 90 (3 x 30) tabletti.

Müügiloa hoidja

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holland

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien
ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

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

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

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

Eesti
ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España
Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: +34 900 923 501
es-ci@viivhealthcare.com

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

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

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg
ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland
ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0) 33 2081199

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
VIIVHIV HEALTHCARE,
UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: +39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.emea.europa.eu>

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet abakaviiri / lamivudiini perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Silmas pidades kirjanduses avaldatud andmeid kardiovaskulaarsete tüsistuste kohta seoses abakaviiriga, kaasa arvatud usutavat toimet mehhanismi, on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et abakaviiri sisaldavate ravimite hoiatusi ja ettevaatusabinõusid on vaja muuta, et need kajastaksid piisavalt praegu teadaolevaid andmeid kardiovaskulaarsete tüsistuste kohta ning vastavalt kehtivatele ravijuhenditele tuleb ravimiteabesse lisada ka soovitus hoiduda abakaviiri sisaldavate ravimite kasutamisest suure kardiovaskulaarse riskiga patsientidel. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et abakaviiri / lamivudiini sisaldavate preparaatide ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusel põhjendustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Abakaviiri / lamivudiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et abakaviiri / lamivudiini sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasu/riski suhe ei muutu, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloo (müügilubade) tingimusi.