

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kivexa 600 mg/300 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Kull pillola 600 mg/300 mg fiha 1.7 mg sunset yellow FCF (E110) u 2.31 mg sodium.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

Adulti, adolexxenti u tfal li jiżnu għallinqas 25 kg

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

Tfal Inqas Minn 25 kg

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

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

Popolazzjonijiet Speċjali

Anzjani

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

Indeboliment renali

Kivexa mhuwiex irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'tneħħija tal-kreatinina < 30 mL/min (ara sezzjoni 5.2). Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif jew moderat. Madankollu, l-espożizzjoni ta' lamivudine tiżdied b'mod sinifikanti f'pazjenti b'tneħħija tal-kreatinina < 50 mL/min (ara sezzjoni 4.4).

Indebolimen tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali

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

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (ara wkoll sezzjoni 4.8)

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

Ir-riskju li jseħh HSR għal abacavir huwa għoli għall-pazjenti li jittestjaw pożittiv għall-allel HLA-B*5701. Madanakollu, HSRs għal abacavir ġew irrapportati fi frekwenza aktar baxxa f'pazjenti li ma jiġorru din l-allel.

Għalhekk għandhom jiġu segwiti dawn li ġejjin:

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

• **Deskrizzjoni Klinika ta' HSR għal abacavir**

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

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

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

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

Piż u parametri metabolici

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

Pankreatite

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

Riskju ta' falliment viroloġiku

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

Mard fil-fwied

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

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

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

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

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

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

Disfunzjoni mitokondrijali wara l-espożizzjoni in utero

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

Sindromu ta' Riattivazzjoni Immuni

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

Osteonekrozi

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

Infezzjonijiet opportunistici

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

Avvenimenti kardjovaskulari

Għalkemm id-*data* disponibbli minn studji klinici u osservazzjonali b'abacavir turi riżultati inkonsistenti, bosta studji jissuġġerixxu zieda fir-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari (l-aktar infart mijokardijaku) f'pazjenti ttrattati b'abacavir. Għalhekk, meta jkun preskritt Kivexa, għandha tittiehed kull azzjoni biex timminimizza kull fattur ta' riskju li jista' jinbidel (e.ż. tipjip, pressjoni għolja tad-demm, u xaħam għoli fid-demm).

Barra minn hekk, wieħed għandu jikkunsidra l-possibbiltà ta' trattamenti alternattivi għall-iskeda li fiha abacavir waqt it-trattament ta' pazjenti b'riskju kardjovaskulari għoli.

It-teħid f'suġġetti b'indeboliment renali moderat

Pazjenti b'tneħħija tal-kreatinina bejn 30 u 49 mL/min li qed jirċievu Kivexa ista' jkollhom zieda fl-espożizzjoni ta' lamivudine li tkun 1.6-sa 3.3-darbiet oġġla (AUC) milli f'pazjenti b'tneħħija tal-kreatinina ta' ≥ 50 mL/min. M'hemm ebda tagħrif dwar sigurtà minn provi kkontrollati u magħmula b'mod arbitrarju li qabblu Kivexa mal-komponenti individwali f'pazjenti b'tneħħija tal-kreatinina ta' bejn 30 u 49 mL/min li rċew doża aġġustata ta' lamivudine. Fil-provi oriġinali ta' registrazzjoni ta' lamivudine flimkien ma' zidovudine, espożizzjonijiet oġġla ta' lamivudine kienu assoċjati ma' rati oġġla ta' tossicitajiet ematoloġici (newtopenija u anemija), għalkemm twaqqif mit-trattament minhabba newtopenija jew anemija seħħ f'<1% tas-suġġetti għat-tnejn li huma. Jistgħu jseħhu avvenimenti avversi oħra relatati ma' lamivudine (bħal disturbi gastrointestinali u epatici).

Pazjenti b'tneħħija tal-kreatinina li tibqa' bejn 30 u 49 mL/min u li jirċievu Kivexa għandhom jiġu segwiti għal avvenimenti avversi relatati ma' lamivudine, l-aktar tossicitajiet ematoloġici. Jekk jiżviluppaw każijiet ġodda ta' newtopenija jew anemija jew jekk dawn imorru għall-aħgar, huwa indikat li tiġi aġġustata d-doża ta' lamivudine, skont kif hemm fl-informazzjoni għal min qed

jippreskrivi lamivudine, li ma jistax isir b'Kivexa. Kivexa għandu jitwaqqaf u għandhom jiġu użati l-komponenti individwali sabiex tinbena l-iskeda ta' trattament.

Interazzjonijiet ma' Mediċini

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

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

Eċċipjenti

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

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unità tad-dożaġġ, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

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

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

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

Abacavir u lamivudine m'humex metabolizzati b'mod sinifikanti b'enzimi cytochrome P₄₅₀ (bħal CYP 3A4, CYP 2C9 jew CYP 2D6) u lanqas ma jinduċu din is-sistema ta' enzimi. Lamivudine ma jinibixxi enzimi cytochrome P₄₅₀. Abacavir juri potenzjal limitat biex jinibixxi metabolizmu medjat minn CYP3A4 u ntwerja in vitro li ma jinibixxi enzimi ta' CYP2C9 jew CYP 2D6. Studji in vitro wrew li abacavir għandu l-potenzjal li jinibixxi cytochrome P450 1A1 (CYP1A1). Għalhekk mhux probabbli li jseħħu interazzjonijiet ma' inibituri tal-protease antiretrovirali ma' non-nucleosides u prodotti mediċinali oħra metabolizzati bl-enzimi ewlenin ta' P₄₅₀.

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

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

Mediċini Skont il-Qasam Terapewtiku	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%) (Kif x'aktarx jahdem)	Rakkommandazzjoni dwar l-ghoti flimkien
PRODOTTI MEDIĊINALI ANTIRETROVIRALI		
Didanosine /Abacavir	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Didanosine/Lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Zidovudine/Abacavir	L-interazzjoni ma ġietx studjata	
Zidovudine/Lamivudine Zidovudine doża waħda ta’ 300 mg Lamivudine doża waħda ta’ 150 mg	Lamivudine: L-AUC ↔ Zidovudine : L-AUC ↔	
Emtricitabine/Lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	Minhabba similaritajiet, Kivexa ma għandux jingħata fl-istess hin ma’ analogi ta’ cytidine oħrajn, bħal emtricitabine.
PRODOTTI ANTIINFETTIVI		
Trimethoprim/sulfamethoxazole (Co-trimoxazole)/Abacavir	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta’ Kivexa.
Trimethoprim/sulfamethoxazole (Co-trimoxazole)/Lamivudine (160mg/800mg darba kuljum għal 5 ijiem/doża waħda ta’ 300mg)	Lamivudine: L-AUC ↑40% Trimethoprim: L-AUC ↔ Sulfamethoxazole: L-AUC ↔ (impediment tat-trasportatur tal-katjoni organiċi)	
Meta jkun hemm il-htieġa ta’ għoti flimkien ma’ co-trimoxazole il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b’mod kliniku. Doži għoljin ta’ trimethoprim/sulfamethoxazole għall-kura ta’ pulmonite ikkawżata minn <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) u toxoplasmosis ma ġewx studjati u għandhom jiġu evitati.		
ANTIMIKOBATTERIĊI		
Rifampicin/Abacavir	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Hemm il-possibbiltà li l-konċentrazzjonijiet ta’ abacavir fil-plażma jonqsu kemxejn permezz ta’ induzzjoni ta’ UGT.	M’hemmx dejta biżżejjed biex jiġi rakkomandat aġġustament fid-doża.
Rifampicin/Lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
ANTIKONVULŻIVI		
Phenobarbital/Abacavir	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Hemm il-possibbiltà li l-konċentrazzjonijiet ta’ abacavir fil-plażma jonqsu kemxejn permezz ta’ induzzjoni ta’ UGT.	M’hemmx dejta biżżejjed biex jiġi rakkomandat aġġustament fid-doża.
Phenobarbital/Lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Phenytoin/Abacavir	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Hemm il-possibbiltà li l-konċentrazzjonijiet ta’ abacavir	M’hemmx dejta biżżejjed biex jiġi rakkomandat aġġustament fid-doża.

	fil-plażma jonqsu kemxejn permezz ta' induzzjoni ta' UGT.	Immonitorja l-koncentrazzjonijiet ta' phenytoin.
Phenytoin/Lamivudine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
ANTIISTAMINI (ANTAGONISTI TAR-RICETTUR H2 TAL-ISTAMINA)		
Ranitidine/Abacavir	L-interazzjoni ma gietx studjata.	Ma huwa mehtieg l-ebda agġustament fid-doża .
Ranitidine/Lamivudine	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mhux probabbli li jkun hemm interazzjoni sinifikanti b'mod kliniku. Parti biss minn ranitidine titnehha permezz tas-sistema ta' trasport ta' katjoni organiċi tal-kliewi.	
Cimetidine/Abacavir	L-interazzjoni ma gietx studjata.	Ma huwa mehtieg l-ebda agġustament fid-doża.
Cimetidine/Lamivudine	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mhux probabbli li jkun hemm interazzjoni sinifikanti b'mod kliniku. Parti biss minn cimetidine titnehha permezz tas-sistema ta' trasport ta' katjoni organiċi tal-kliewi.	
ĊITOTOSSIĊI		
Cladribine/Lamivudine	Interazzjoni mhux studjata. In-vitro lamivudine jwaqqaf il-fosforilizzazzjoni intraċellulari ta' cladribine li potenzjalment twassal għal riskju ta' nuqqas ta' effiċċjenza ta' cladribine fil-każijiet ta' tahlit fl-isfond kliniku. Ċerti sejbiet kliniċi ukoll juru l-possibiltà ta' interazzjoni bejn lamivudine u cladribine	L-użu ta' lamivudine ma' cladribine fl-istess hin mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
OPIOJDI		
Methadone/Abacavir (40 sa 90mg darba kuljum għal 14-il ġurnata /doża waħda ta' 600mg, imbagħad 600mg darbtejn kuljum għal 14-il ġurnata)	Abacavir: L-AUC ↔ Is-Cmax ↓35% Methadone: Is-CL/F ↑22%	Ma huwa mehtieg l-ebda agġustament fid-doża ta' Kivexa. Aktarx li ma jsirx agġustament fid-doża ta' metadone għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti; jista' jkun li kultant tkun mehtieġa titrazzjoni mill-ġdid tad-doża.
Methadone/Lamivudine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
RETINOJDI		
Komposti ta' retinojd (eż. isotretinoin)/Abacavir	L-interazzjoni ma gietx studjata. Interazzjoni hija possibbli minhabba r-rotta komuni ta' eliminazzjoni permezz ta' alkoħol dehydrogenase.	M'hemmx dejta biżżejjed biex jiġi rakkomandat agġustament fid-doża.
Komposti ta' retinojd (eż. isotretinoin)/Lamivudine L-ebda studji dwar interazzjoni	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
MIXXELLANJA		

Ethanol/Abacavir (doża waħda ta' 0.7 g/kg/doża waħda ta' 600mg)	Abacavir: L-AUC ↑41% Ethanol: L-AUC ↔ (Impediment ta' alkoħol dehydrogenase)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Ethanol/Lamivudine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Soluzzjoni ta' sorbitol (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g)/ Lamivudine	Doża waħda lamivudine soluzzjoni orali 300 mg Lamivudine: AUC ↓ 14%; 32%; 36% Cmax ↓ 28%; 52%, 55%.	Meta possibbli, evita l-ġħoti flimkien kroniku ta' Kivexa ma' prodotti mediċinali li fihom sorbitol jew polialkoħol iehor b'azzjoni ożmotika jew alkoħol monosakkaridu (eż. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Ikkunsidra monitoraġġ aktar frekwenti tat-tagħbija virali tal-HIV-1 meta l-ġħoti flimkien kroniku ma jkunx jista' jiġi evitat.
Riociguat/Abacavir	Riociguat ↑ In vitro, abacavir jinibixxi CYP1A1. L-ġħoti konkomitanti ta' doża waħda ta' riociguat (0.5 mg) lil pazjenti tal-HIV li jirċievu l-kombinazzjoni ta' abacavir/dolutegravir/lamivudin e (600mg/50mg/300mg darba kuljum) wassal għal AUC _(0-∞) ta' riociguat ta' madwar tliet darbiet oghla meta mqabbel mal-AUC _(0-∞) storiku ta' riociguat irrappurtat f'individwi b'saħħithom.	Id-doża ta' riociguat jaf ikollha bżonn tiġi mnaqqsa. Ikkonsulta l-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni ta' riociguat għal rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ.

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

Popolazzjoni pedjatrika

Twettqu biss studji ta' interazzjoni fl-adulti.

4.6 Fertiltà, tqala u treddigh

Tqala

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

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

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

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

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

Disfunzjoni tal-mitokondrija

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

Treddigh

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

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

Huwa rrakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi rappurtati dwar Kivexa kienu jaqblu mal-profil ta' sigurtà ta' abacavir u lamivudine meta mogħtija bħala prodotti mediċinali separatament. Dwar bosta minn dawn ir-reazzjonijiet avversi m'huiwix ċar jekk humiex relatati mas-sustanza attiva, mal-varjeta' kbira ta' prodotti mediċinali wżati fl-immaniġġjar ta' l-infezzjoni HIV, jew jekk humiex riżultat tal-proċess innifsu tal-marda.

Ħafna mir-reazzjonijiet avversi elenkati hawn taht isehħu b'mod komuni (dardir, rimettar, dijarea, deni, letarġija, raxx) f'pazjenti b'sensittività eċċessiva għal abacavir. Għalhekk, pazjenti li jkollhom xi wiehed minn dawn is-sintomi għandhom jiġu vvalutati bir-reqqa għall-preżenza ta' din is-sensittività eċċessiva (ara sezzjoni 4.4). Ġew irrapportata każijiet rari ħafna ta' eritema multiforme, is-sindromu

ta' Stevens-Johnson jew nekrolizi epidermali tossika fejn ma setghetx tigi eskluża sensittività eċċessiva għal abacavir. F'kazijiet bħal dawn prodotti mediċinali li fihom abacavir għandhom jitwaqqfu għal kollox.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

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

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sensittività eċċessiva għal abacavir

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

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

Ġilda

Raxx (ġeneralment makulopapulari jew urtikarjali)

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

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

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

Parametri metabolici

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

Sindromu ta' rijattivazzjoni immunitarja

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

Osteonekrozi

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

dożaġġ ta' darba jew ta' darbtejn kuljum ma għet identifikata ebda kwistjoni addizzjonali dwar is-sigurtà, meta mqabbel ma' adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Propjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

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

Attività Antivirali in vitro

Kemm abacavir kif ukoll lamivudine ntwerew li jimpedixxu r-replikazzjoni ta' razez tal-laboratorju u tal-iżolati kliniċi tal-HIV f'numru ta' tipi ta' ċelluli, li jinkludu linji ta' ċelluli T mibdula, linji ġejjin minn monoċiti/makrofaġi u kulturi primarji ta' limfoċiti tad-demem periferali (PBLs) u monoċiti/makrofaġi attivati. Il-konċentrazzjoni ta' mediċina meħtieġa biex tikkawża effett ta' 50% fuq

ir-replikazzjoni tal-virus (EC_{50}) jew konċentrazzjoni inibitorja ta' 50% (IC_{50}) varjat skont it-tip tal-virus u taċ-ċellula li qed tilqa' fiha l-virus.

L- EC_{50} medja għal abacavir kontra razez ta' HIV-1HXB2 u HIV-1HXB2 tal-laboratorju kienet fuq medda bejn 1.4 u 5.8 μM . Il-valuri EC_{50} medjani jew medji għal lamivudine kontra razez HIV-1 tal-laboratorju kienu fuq medda ta' bejn 0.007 u 2.3 μM . L- EC_{50} medja kontra razez ta' HIV-2 (LAV2 u EHO) tal-laboratorju kienet fuq medda bejn 1.57 u 7.5 μM għal abacavir u bejn 0.16 u 0.51 μM għal lamivudine.

Il-valuri ta' EC_{50} għal abacavir kontra s-sottotipi tal-Grupp M ta' HIV-1 (A-G) kienu fuq medda minn 0.002 sa 1.179 μM , kontra l-Grupp O minn 0.022 sa 1.21 μM , u kontra l-iżolati ta' HIV-2, minn 0.024 sa 0.49 μM . Għal lamivudine, il-valuri EC_{50} kontra s-sottotipi (A-G) ta' HIV-1 kienu fuq medda bejn 0.001 u 0.170 μM , kontra l-Grupp O bejn 0.030 u 0.160 μM u kontra l-iżolati ta' HIV-2 bejn 0.002 u 0.120 μM fiċ-ċelluli mononukleari tad-demem periferali.

Kampjuni b'linja bażi ta' HIV-1 minn individwi li qatt ma ħadu kura qabel li ma kellhom l-ebda sostituzzjonijiet ta' aċidi amminiċi assoċjati ma' *reżistenza* ġew stmati bl-użu tal-assaġġ Virco Antivirogram™ multi ċikliku (n=92 minn COL40263) jew inkella l-assaġġ Monogram Biosciences PhenoSense™ b'ċiklu wiehed (n=138 minn ESS30009). Dawn wasslu għal valuri medjani ta' EC_{50} ta' 0.912 μM (medda: 0.493 sa 5.017 μM) u 1.26 μM (medda 0.72 sa 1.91 μM) rispettivament għal abacavir, u valuri medjani ta' EC_{50} ta' 0.429 μM (medda: 0.200 sa 2.007 μM) u 2.38 μM (1.37 sa 3.68 μM) rispettivament għal lamivudine.

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

Iżolati ta' HIV-1 (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12; u s-Sottotip C jew CRF_AC, n=13) minn 37 pazjent fl-Afrika u fl-Asja li ma kinux ikkurati kienu suxxettibbli għal abacavir (drabi ta' bidla fl- IC_{50} <2.5), u lamivudine (drabi ta' bidla fl- IC_{50} <3.0), minbarra żewġ iżolati CRF02_AG bi drabi ta' bidla ta' 2.9 u 3.4 għal abacavir. Iżolati tal-Grupp O minn pazjenti li qatt ma ħadu kura antiretrovirali qabel ittestjati għal attività b'lamivudine kienu sensitivi ħafna.

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

Reżistenza

Reżistenza in vivo

Iżolati ta' HIV-1 reżistenti għal abacavir intgħażlu in vitro fir-razza ta' HIV-1 (HXB2) li tinstab fin-natura u huma assoċjati ma' tibdiliet ġenotipiċi speċifiċi fil-parti tal-kodon RT (kodons M184V, K65R, L74V u Y115). Selezżjoni għall-mutazzjoni M184V seħħet l-ewwel u wasslet għal zieda ta' darbtejn aktar fl- IC_{50} . Meta komplew jiġu mgħoddija minn konċentrazzjonijiet dejjem jiżdiedu ta' medicina dan wassal għal għażla favur mutanti RT doppji 65R/184V u 74V/184V jew mutanti RT trippli 74V/115Y/184V. Żewġ mutazzjonijiet taw bidla ta' 7 sa 8 darbiet fis-suxxettibilità ta' abacavir u taħlita ta' tliet mutazzjonijiet kienu jinhieġu biex ikun hemm bidla ta' iktar minn 8 darbiet fis-suxxettibilità. Meta ġie mgħoddi iżolat kliniku RTMC reżistenti għal zidovudine dan ukoll iffavorixxa l-għażla tal-mutazzjoni 184V.

Reżistenza ta' HIV-1 għal lamivudine tinvolvi l-iżvilupp ta' M184I jew, aktar komuni, it-tibdil M184V tal-aċidu amminiku viċin tas-sit attiv ta' l-RT virali. Il-passaġġ ta' HIV-1 (HXB2) fil-preżenza ta' konċentrazzjonijiet dejjem jiżdiedu ta' 3TC wassal għal virusis b'livell għoli ta' reżistenza għal

lamivudine (>100 sa >500 darba) u l-mutazzjoni RT M184I jew V tintgħazel malajr. L-IC₅₀ għat-tip HXB2 li jinstab fin-natura hija bejn 0.24 u 0.6 µM, filwaqt li l-IC₅₀ għal M184V li fiha HXB2 hija >100 sa 500 µM.

Terapija Antivirali Skont ir-Reżistenza Ġenotipka/Fenotipika

Resistenza in vivo (Pazjenti li qatt ma ngħatalhom kura)

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

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

Terapija	Abacavir + Combivir ¹	Abacavir + lamivudine + NNRTI	Abacavir + lamivudine + PI (jew PI/ritonavir)	Totali
Numru ta' Indivdwi	282	1094	909	2285
Numru ta' Fallimenti Viroloġiċi	43	90	158	306
Numru ta' Ġenotipi fuq Terapija	40 (100%)	51 (100%) ²	141 (100%)	232 (100%)
K65R	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
L74V	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
Y115F	0	2 (4%)	0	2 (1%)
M184V/I	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
TAMs³	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

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

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

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

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

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

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

Reżistenza Finotipika u cross resistance

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

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

Esperjenza klinika

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

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

Pazjenti li qatt ma kienu fuq terapija

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

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

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

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

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

assoċjati ma NRTI fis-sistemi ta' abacavir mgħoti darba kuljum meta mqabbel ma' abacavir mgħoti darbtejn kuljum . Ma tistax tingħibed konklużjoni preċiża minħabba l-informazzjoni limitata li ħarġet minn dan l-istudju.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

L-istudju CNA109586 (studju ASSERT), huwa studju multiċentriku, open-label u randomised ta' abacavir/lamivudine (ABC/3TC, 600mg/300mg) u tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC,

300mg/200mg), li kull wiehed inghata darba kuljum ma' efavirenz (EFV, 600mg) f'pazjenti adulti infettati bl-HIV-1, li qatt ma kienu kkurati b'ART qabel u kienu negattivi ghal HLA-B*5701. Ir-riżultati viroloġiċi huma mqassra fit-tabella t'hawn taht:

Rispons Viroloġiku fil-Ġimgha 48 TLOVR ta' Popolazzjoni Esposta ghal ITT < 50 kopja/mL

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

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

Pazjenti b'esperjenza tat-terapija

Dejta minn żewġ studji, CAL30001 u ESS30008 wriet li Kivexa mogħti darba kuljum għandu effikaċja viroloġika tixbah lil dik bi 300 mg abacavir mogħti darbtejn kuljum flimkien ma' 300 mg lamivudine mogħti darba kuljum jew 150 mg mogħti darbtejn kuljum f'individwi li kienu hađu kura qabel.

Fl-istudju CAL30001, 182 pazjent b'esperjenza tat-terapija u li kellhom indeboliment viroloġiku ntgħażlu kif ġie ġie u bdew trattament b'Kivexa darba kuljum jew bi 300 mg abacavir darbtejn kuljum u 300 mg lamivudine darba kuljum, it-tnejn mgħotija flimkien ma' tenovir u PI jew NNRTI għal 48 ġimgha. Kien osservat tnaqqis jixxiebah fl-HIV-1 RNA kif imkejjel b'żona medja taht il-kurva meta titnaqqas il-linja bażi, li jindika li l-grupp ta' Kivexa ma kienx inferjuri għall-grupp ta' abacavir mogħti flimkien ma' lamivudine darbtejn kuljum (AAUCMB, -1.65 log₁₀ kopji/mL kontra -1.83 log₁₀kopji/mL rispettivament, 95% CI -0.13, 0.38). Il-proporzjonijiet b' HIV-1 RNA < 50 kopja/mL (50% kontra 47%) u < 400 kopja/mL (54% kontra 57%) fil-ġimgha 48 kienu simili wkoll f'kull grupp (popolazzjoni ITT). Madankollu, billi kien hemm biss pazjenti b'esperjenza moderata inklużi f'dan l-istudju bi żbilanċ fil-baseline viral load bejn id-dirgħajn, dawn ir-riżultati għandhom ikun interpretati b'ċerta kawtela.

Fl-istudju ESS30008, 260 pazjent b'soppressjoni viroloġika fuq sistema ta' terapija first line bi 300 mg abacavir u 150 mg lamivudine, it-tnejn meħudin darbtejn kuljum flimkien ma' PI jew NNRTI, intgħażlu kif ġie ġie biex ikompli b'din is-sistema jew jaqilbu għal Kivexa flimkien ma' PI jew NNRTI għal 48 ġimgha. Ir-riżultati fit-48 ġimgha indikaw li l-grupp ta' Kivexa kien assoċjat ma' riżultat viroloġiku simili mhux inferjuri, paragunat mall-grupp ta' abacavir u lamivudine, bażati fuq proporzjonijiet ta' individwi b' HIV-1 RNA < 50 kopji/mL (90% u 85% rispettivament, 95% CI -2.7, 13.5).

Għadu ma ġiex stabbilit punteġġ ta' sensitività ġenotipika (GSS) mill-MAH għat-tahlita ta' abacavir/lamivudine. Il-proporzjon ta' pazjenti li hađu kura qabel u li hađu sehem fl-istudju CAL30001 b'<50 kopja/mL ta' RNA tal-HIV fil-Ġimgha 48 skont il-punteġġ ta' sensitività ġenotipika bl-aħjar terapija fl-isfond (OBT) huma miġburin f'tabella. L-impatt ta' mutazzjonijiet prinċipali ddefiniti minn IAS-USA għal abacavir jew lamivudine u mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal diversi NRTIs man-numru ta' mutazzjonijiet fil-linja bażi mar-rispons ġew stmati wkoll. Il-GSS inkiseb minn rapporti ta' Monogrammi bil-virusis suxxettibbli attribwiti l-valuri '1-4' fuq bażi tan-numru ta' mediċini fl-iskeda u bil-virus b'suxxettibbiltà mnaqqsa attribwit il-valur '0'. Punteġġi ta' sensitività ġenotipika ma nkisbux għal pazjenti kollha fil-linja bażi. Proporzjonijiet jixxiebh u ta' pazjenti fil-fergħat ta' abacavir

mogħti darba u darbtejn kuljum tal-istudju CAL30001 kellhom punteġġi GSS ta' <2 jew ≥2 u soppressjoni b'suċċess għal <50 kopja/mL sal-Ġimgha 48.

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

	ABC/3TC FDC QD (n=94)				ABC BID +3TC QD (n=88)
	Numru ta' Mutazzjonijiet fil-Linja Bażi ¹				
SS ġenotipika f' OBT	Kollha	0-1	2-5	6+	Kollha
≤2	10/24 (42%)	3/24 (13%)	7/24 (29%)	0	12/26 (46%)
>2	29/56 (52%)	21/56 (38%)	8/56 (14%)	0	27/56 (48%)
Mhux magħruf	8/14 (57%)	6/14 (43%)	2/14 (14%)	0	2/6 (33%)
Kollha	47/94 (50%)	30/94 (32%)	17/94 (18%)	0	41/88 (47%)

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

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

Propozjon ta' Pazjenti f'CNA30021 b'<50 kopja/mL fil-Ġimgha 48 skont il-Punteġġ ta' Sensittività Ġenotipika f'OBT u numru ta' Mutazzjonijiet fil-Linja Bażi

	ABC QD + 3TC QD + EFV QD (N=384)				ABC BID+ 3TC QD + EFV QD (N=386)
	Numru ta' Mutazzjonijiet fil-Linja Bażi ¹				
SS ġenotipika f'OBT	Kollha	0-1	2-5	6+	Kollha
≤2	2/6 (33%)	2/6 (33%)	0	0	3/6 (50%)
>2	58/119 (49%)	57/119 (48%)	1/119 (<1%)	0	57/114 (50%)
Kollha	60/125 (48%)	59/125 (47%)	1/125 (<1%)	0	60/120 (50%)

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Wara 36 ġimgha fuq reġimen li jinkludi abacavir u lamivudine darbtejn kuljum, 669 individwu elegibbli ġew randomizzati sabiex jew ikomplu dożaġġ ta' darbtejn kuljum jew jaqilbu għal abacavir u lamivudine darba kuljum għal mill-inqas 96 ġimgha addizzjonali. Fi hdan din il-popolazzjoni, 104

pazjenti, li jiznu għallinqas 25 kg, irċewew 600 mg abacavir u 300 mg lamivudine bħala Kivexa darba kuljum, b'tul ta' espożizzjoni medjan ta' 596 jum.

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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Informazzjoni disponibbli turi li abacavir u lamivudine jidhlu sew fis-sistema nervuża ċentrali (CNS) u jilħqu l-fluwidu ċerebro-spinali (CSF). Studji dwar abacavir juru l-proporzjon tas-CSF ma' l- AUC fil-plażma ta' bejn 30 sa 44%. L-ammonti osservati ta' l-oghla konċentrazzjonijiet huma 9 darbiet akbar mill- IC_{50} ta' abacavir ta' 0.08 μ g/mL jew 0.26 μ M meta tingħata doża ta' 600 mg abacavir darbtejn kuljum. Il-proporzjon medju ta' konċentrazzjonijiet ta' lamivudine fis-CSF/serum 2-4 sigħat wara li jittiehed mill-ħalq hu bejn wieħed u iehor 12%. M'huwiex magħruf sa fejn tasal il-penetrazzjoni ta' lamivudine fis-CNS u r-relazzjoni tagħha ma' xi effikaċja klinika.

Bijotrasformazzjoni

Abacavir huwa primarjament metabolizzat mill-fwied u bejn wiehded u ieħor 2% tad-doġa li tingħata titneħħa mill-ġisem permezz tal-kliwi, bħala sustanza mhux mibdula. Ir-rotot ewlenin tal-metabolizmu fil-bniedem huma bl-alkohol dehydrogenase u bi glukoronidazzjoni sabiex jiproduċu 5'-carboxylic acid u 5'-glucuronide li jirrappreżentaw 66% tad-doġa li tingħata. Dawn il-metaboliti joħorġu ma' l-awrina.

Metabolizmu ta' lamivudine hu rotta minuri ta' eliminazzjoni. Lamivudine jitneħħi prinċipalment bħala lamivudine mhux mibdul permezz tal-kliwi. Il-probabbiltà ta' interazzjonijiet metabolici ta' mediċini ma' lamivudine hi baxxa minhabba l-metabolizmu limitat tal-fwied (5-10%)

Eliminazzjoni

Il-medja tal-*half-life* ta' abacavir hija madwar 1.5 sigħat. Wara diversi doġi ta' 300 mg abacavir mill-ħalq mġhoti darbtejn kuljum ma' jkunx hemm akkumulazzjoni sinifikanti ta' abacavir. It-tneħħija ta' abacavir mill-ġisem issir permezz ta' metabolizmu fil-fwied u s-sustanzi li jiffurmaw jitneħħew primarjament fl-awrina. Is-sustanzi fformati mill-metabolizmu u l-abacavir mhux mibdul fl-awrina jilħqu it-83% tad-doġa li tingħata. Il-bqija jitneħħew fl-ippurġar.

Il-half life tal-eliminazzjoni ta' lamivudine osservata hi minn 18 sa 19-il siegħa. It-tneħħija sistemika medja ta' lamivudine hi bejn wiehded u ieħor 0.32 l/h/kg, prinċipalment bi tneħħija mill-kliwi (>70%) permezz tas-sistema tat-trasport organika u katjonika. Studji fuq pazjenti b'indeboliment tal-kliwi juru li disfunzjoni tal-kliwi teffettwa t-tneħħija ta' lamivudine. Kivexa mhuwiex irrakkomandat għall-użu f'pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina ta' < 30 mL/min peress li ma jistax isir l-aġġustament meħtieġ fid-doġa (ara sezzjoni 4.2)

Farmakokinetika intraċellulari

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

Popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

Indeboliment tal-fwied

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

Abacavir huwa primarjament metabolizzat mill-fwied. Il-farmakokinetika ta' abacavir ġiet studjata f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif (punteġġ *Child-Pugh* 5-6) li kienu qed jirċievu doġa waħda ta' 600 mg; il-valur AUC medjan (firxa) kien ta' 24.1 (10.4 sa 54.8) $\mu\text{g.h/mL}$. Ir-riżultati wrew li kien hemm żieda medja (90%CI) ta' 1.89 drabi [1.32; 2.70] fl-AUC ta' abacavir, u ta' 1.58 drabi [1.22; 2.04] fil-half-life ta' l-eliminazzjoni mill-ġisem. Ma tistax tingħata rakkomandazzjoni definittiva għal

tnaqqis fid-doża f'pazjenti li jbatu minn indeboliment epatiku ħafif minħabba l-varjazzjoni sostanzjali fl-esponiment għal abacavir.

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

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

Indeboliment renali

Tagħrif farmakokinetiku inkiseb dwar lamivudine u abacavir wehdom. Abacavir huwa primarjament metabolizzat mill-fwied u bejn wieħed u ieħor 2% ta' abacavir jitneħħa mingħajr ma jinbidel fl-awrina. Il-farmakokinetika ta' abacavir f'pazjenti fl-aħħar stadju ta' mard renali hija simili għal dik ta' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi. Studji dwar lamivudine juru li konċentrazzjonijiet fil-plażma (AUC) jiżdiedu f'pazjenti b'funzjoni ħażina tal-kliwi minħabba tnaqqis ta' eliminazzjoni. Kivexa mhuwiex irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'tneħħija ta' kreatinina ta' < 30 mL/min peress li ma jistax isir l-aġġustament meħtieġ fid-doża.

Anzjani

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

Tfal

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

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

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

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

Mutaġenicità u karċinoġenicità

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

Lamivudine ma were ebda attività ġenotossika fl-istudji in vivo fejn ingħataw doži li wasslu għal konċentrazzjonijiet fil-plażma sa 40-50 darba oghla minn konċentrazzjonijiet fil-plażma kliniċi. Abacavir għandu potenzjal dgħajfef li jikkawża ħsara fil-kromożomi kemm *in vitro* kif ukoll *in vivo* b'konċentrazzjonijiet għolja li ġew studjati.

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

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

Tossiċità minn doži ripetuti

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

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

Tossiċità fuq is-sistema riproduttiva

Fi studji dwar it-tossiċità fis-sistema riproduttiva fl-annimali, lamivudine u abacavir jidher li qasml-plaċenta.

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-Pillola

Magnesium stearate
microcrystalline cellulose,
sodium starch glycollate.

Kisja tal-Pillola

Opadry Orange YS-1-13065-A li fih:
hypromellose
titanium dioxide
macrogol 400, polysorbate 80
sunset yellow FCF (E110)

6.2 Inkompattibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
L-Olanda

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Diċembru 2004
Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

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

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

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

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

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

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

• Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHALL-PAKKETT BIL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

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

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

“Iġbed hawn”

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

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

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
L-Olanda

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

EU/1/04/298/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

kivexa

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

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

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

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

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
L-Olanda

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

EU/1/04/298/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

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

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

“Iġbed hawn”

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

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

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
L-Olanda

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

kivexa

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

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

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

ViiV Healthcare BV

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

KARTUNA TA' TWISSIJA GHALL-PILLOLI KIVEXA

NAHA 1

IMPORTANTI – KARTUNA TA' TWISSIJA Pilloli Kivexa (abacavir /lamivudine) Dejjem żomm din il-kartuna fuqek

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

1) ikollok raxx fil-ġilda JEW

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

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

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

(ara fuq wara tal-kartuna)

NAHA 2

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

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

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

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

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

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

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

IMPORTANTI — Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

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

Għandek taqra b'attenzjoni t-taghrif kollu taht 'Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva' fil-kaxxa f'Sezzjoni 4.

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Kivexa u għalxiex jintuża

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

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

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

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

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Kivexa

Tihux Kivexa:

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

Aqra b'attenzjoni t-tagħrif kollu dwar reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva f'Sezzjoni 4.

Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk taħseb li dan jgħodd għalik. Tihux Kivexa.

Oqghod attent hafna b'Kivexa

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

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

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

Jista' jkollok bżonn aktar viżiti, inkluż testijiet tad-demem, waqt li qed tiehu l-mediċina tiegħek. **Ara Sezzjoni 4 għal aktar tagħrif.**

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal abacavir

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

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

Riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari

Ma jistax jiġi eskluż li abacavir jista' jżid ir-riskju li jkollok avvenimenti kardjovaskulari.

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

Oqghod attent għal sintomi importanti

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

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

Mediċini oħra u Kivexa

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

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

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

- Emtricitabine, biex tikkura **infezzjoni bl-HIV**
- prodotti mediċinali oħra li fihom lamivudine, li jintużaw biex tikkura **infezzjoni bl-HIV** jew **infezzjoni tal-epatite B**

- doži għolja ta' **trimethoprim/sulfamethoxazole**, anti-bijotiku
- cladribine, użata biex tikkura l-**lewkimja taċ-ċelluli ċiljati**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiġi kkurat b'xi wiehed minn dawn.

Xi mediċini jinteraġixxu ma' Kivexa

Dawn jinkludu:

- **phenytoin**, għall-kura tal-epilessija.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu phenytoin. It-tabib tiegħek għandu mnejn ikollu bżonn jissorveljak waqt li tkun qed tiehu Kivexa.

- **methadone** użat bħala **sostitut tal-eroina**. Abacavir iżid ir-rata li biha methadone jitneħħa mill-ġisem. Jekk qed tiehu methadone, se tiġi ċċekkjat għal xi sintomi ta' meta twaqqaf xi mediċina. Id-doża tiegħek ta' methadone għandu mnejn ikollha bżonn tinbidel.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu methadone.

- mediċini (normalment likwidi) li fihom **sorbitol u alkohol iehor taz-zokkor** (bħal xylitol, mannitol, lactitol jew maltitol), jekk jittiehdu regolarment.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu xi waħda minn dawn.

- **Riociguat**, għall-kura ta' **pressjoni tad-demmi għolja fil-vażi** (l-arterji tal-pulmun) li jgħorru d-demmi mill-qalb għall-pulmun. It-tabib tiegħek jaf ikollu bżonn inaqqas id-doża tiegħek ta' riociguat, peress li abacavir jista' jżid il-livelli fid-demmi ta' riociguat.

Tqala

Kivexa mhux irrakkomandat għall-użu waqt it-tqala. Kivexa u mediċini simili jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji fi trabi fil-ġuf.

Jekk tkun ħadt Kivexa waqt it-tqala tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jitolbok tagħmel testijiet regolari tad-demmi u testijiet dijanjostiċi oħra biex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek. Fi tfal li ommhom tkun ħadet NRTIs waqt it-tqala, il-benefiċċju mill-harsien kontra l-HIV kien akbar mir-riskju tal-effetti sekondarji.

Treddigh

It-treddigh **mhuwiex rakkomandat** f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tghaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider. Ammont żgħir tal-ingredjenti f'Kivexa jista' jgħaddi wkoll fil-ħalib tas-sider tiegħek.

Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih**.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

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

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

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

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unità tad-dożaġġ, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif ghandek tiehu Kivexa

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tieghek. Dejjem ghandek taččerta ruhek mat-tabib jew mal-ispiżjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

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

Ibla’ l-pilloli shaħ ma’ ffit ilma. Kivexa jista’ jittiehed ma’ l-ikel jew mingħajr ikel.

Ibqa’ f’kuntatt regolari mat-tabib tieghek

Kivexa jgħin biex jikkontrolla l-kundizzjoni tieghek. Ghandek bżonn tibqa’ tiehdu kuljum biex ma thallix il-marda tieghek tmur għall-aġar. Inti xorta tista’ tiżviluppa infezzjonijiet u mard ieħor marbuta ma’ infezzjoni tal-HIV.

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

Jekk tiehu Kivexa aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Kivexa

Jekk tinsa tiehu doża, hudha hekk kif tiftakar. Wara kompli l-kura tieghek bħal qabel. M’għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

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

Jekk tieqaf tiehu Kivexa

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

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Bħal kull medicina ohra, din il-medicina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulhadd.

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

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

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

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

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

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

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

Min ikollu dawn ir-reazzjonijiet?

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

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

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

X'inhuma s-sintomi?

L-aktar sintomi komuni huma:

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

Sintomi komuni oħra huma:

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

Sintomi oħra jinkludu:

Uġigh fil-gogi jew fil-muskoli, nefha fl-għonq, qtugh ta' nifs, uġigh fil-grizmejn, sogħla, uġigh ta' ras ta' kultant, infjammazzjoni fl-għajnejn (*konguntivite*), ulċeri fil-ħalq, pressjoni baxxa tad-demm, tnemnim jew tmewwit tal-idejn jew tas-saqajn.

Meta jseħhu dawn ir-reazzjonijiet?

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

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih:

1 jekk ikollok raxx fil-ġilda, JEW

2 jekk ikollok sintomi minn tal-inqas 2 mill-gruppi li ġejjin:

- deni
- qtugh ta' nifs, uġigh fil-grizmejn jew sogħla
- tqalligh jew rimettar, dijarea jew uġigh ta' żaqq
- gheja qawwija jew uġigh, jew thossok ma tiflaħx b'mod generali.

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

Jekk waqaft tiehu Kivexa

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

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

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

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

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

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

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

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

Effetti sekondarji komuni

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

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

Effetti sekondarji mhux komuni

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

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

Effetti sekondarji rari

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

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

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

- żjieda ta' enzima li tissejjaħ *amylase*

Effetti sekondarji rari hafna

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

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

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

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

- Il-mudullun tal-ġhadam ma jipproduciex ċelluli ħomor tad-demm ġodda (*aplasija pura taċ-ċelluli ħomor*).

Jekk ikollok effetti sekondarji

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

Effetti sekondarji possibbli ohra ta' terapija kkombinata għall-HIV

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

Sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni

Infezzjonijiet tal-passat jistgħu jerġgħu jorhorgu

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

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

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

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

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

Ghid lit-tabib tieghek minnufih. Tiehux medicini ohra għall-infezzjoni mingħajr il-parir tat-tabib tieghek.

Jista' jkollok problemi fl-għadam tieghek

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

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

Sinjali ta' osteonekrosi jinkludu:

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

Jekk tinnota xi sintomi minn dawn:

Ghid lit-tabib tieghek.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen Kivexa

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tiehux din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

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

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Kivexa

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

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

Kif jidher Kivexa u l-kontenut tal-pakkett:

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H 3811 LP Amersfoort, L-Olanda

II-Manifattur

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Portugal

VIIIVHIV 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

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

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

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

ANNEX IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal abacavir / lamivudine, il-konklużjonijiet xjentifiċi tal-PRAC huma kif ġej:

Minhabba d-*data* disponibbli dwar avvenimenti kardjovaskulari mil-letteratura fir-rigward ta' abacavir, li jinkludu mekkaniżmu t'azzjoni plawsibbli, il-PRAC jikkunsidra li t-twissijiet u l-prekawżjonijiet għall-użu ta' prodotti li fihom abacavir iridu jiġu riveduti sabiex jirriflettu b'mod adegwat il-livell ta' informazzjoni disponibbli bħalissa dwar avvenimenti kardjovaskulari u skont il-linji gwida terapewtiċi kurrenti, fl-informazzjoni tal-prodott għandha tiġi inkluża wkoll rakkomandazzjoni li tiskoraġġixxi l-użu ta' prodotti li fihom abacavir f'pazjenti b'riskju kardjovaskulari għoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti li fihom abacavir/lamivudine għandha tiġi emendata biex tirrifletti dan.

Wara li ġiet evalwata r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-PRAC dwar il-konklużjonijiet u r-raġunijiet iġenerali għar-rakkomandazzjoni.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal abacavir / lamivudine is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom abacavir / lamivudine mhuwiex mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq għandhom ikunu varjati.