ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kivexa 600 mg/300 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg абакавир (abacavir) (под формата на сулфат) и 300 mg ламивудин (lamivudine).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка от 600 mg/300 mg съдържа 1,7 mg сънсет жълто FCF (E110) и 2,31 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Оранжеви, филмирани, оформени като капсула таблетки, с надпис GS FC2 от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Kivexa е показан в комбинираната антиретровирусна терапия за лечение на инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (HIV) при възрастни, юноши и деца с тегло най-малко 25 kg (вж. точки 4.4 и 5.1).

Преди започване на лечението с абакавир на всеки инфектиран с HIV пациент, независимо от расовия му произход, трябва да бъде направен скрининг за носителство на HLA-B*5701 алел (вж. точка 4.4). Абакавир не трябва да се използва при пациенти, за които е известно, че имат HLA-B*5701 алел.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се назначи от лекар с опит в лечението на HIV инфекцията.

Дозировка

Възрастни, юноши и деца с тегло най-малко 25 kg
Препоръчителната доза Kivexa е една таблетка веднъж дневно.

Деца под 25 kg
Kivexa не трябва да се прилага при деца с тегло под 25 kg, тъй като таблетката е с фиксирана доза и дозата не може да бъде намалена.

Kivexa е таблетка с фиксирана доза и не трябва да се предписва на пациенти, при които е необходима корекция на дозата. Абакавир или ламивудин са налични като отделни лекарствени продукти за случаите, когато се налага прекратяване или корекция на дозата на едно от активните

вещества. В тези случаи лекарят следва да има предвид информацията за тези лекарствени продукти.

Специални популации

Старческа възраст
Понастоящем липсват фармакокинетични данни при пациенти на възраст над 65 години. Препоръчва се специално внимание при тази възрастова група, поради промените, свързани с възрастта, каквито са намаляването на бъбречната функция и промените в хематологичните показатели.

Бъбречно увреждане
Употребата на Kivexa при пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min не се препоръчва (вж. точка 5.2). Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Все пак експозицията на ламивудин е значително повишена при пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане
Абакавир се метаболизира главно в черния дроб. Няма клинични данни при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане, затова не се препоръчва приложение на Kivexa, освен при доказана необходимост. При пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh score 5-6) е необходимо внимателно проследяване, включително проследяване на плазмените нива на абакавир, ако е възможно (вж точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на Kivexa при деца с тегло под 25 kg не са установени.

Наличните понастоящем данни са описани в точка 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Перорално приложение

Kivexa може да се прилага със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Вижте точки 4.4 и 4.8.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В тази точка са включени специалните предупреждения и предпазни мерки, отнасящи се до абакавир и ламивудин. Няма допълнителни предпазни мерки и предупреждения, отнасящи се до Kivexa.

Реакции на свръхчувствителност (вж. и точка 4.8)

Абакавир се свързва с риск от реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.8), характеризиращи се с треска и/или обрив с други симптоми, показващи мултиорганно засягане. Наблюдавани са реакции на свръхчувствителност при абакавир, като някои от тях са били животозастрашаващи и в редки случаи с летален изход, при неправилно поведение.

Рискът за поява на реакции на свръхчувствителност към абакавир е голям при пациенти, чийто тест за HLA-B*5701 алел е положителен. Докладвани са, с по-ниска честота, реакции на свръхчувствителност към абакавир при пациенти, които не са носители на този алел.

По тази причина, винаги трябва да се спазва следното:

- Преди започване на терапия HLA-B*5701 статусът винаги трябва да се документира.

- Никога не трябва да се започва лечение с Kivexa при пациенти с положителен HLA-B*5701 статус, както и при пациенти с отрицателен HLA-B*5701 статус, които са имали подозирана реакция на свръхчувствителност към абакавир при предшестваща схема на лечение с лекарствен продукт, съдържащ абакавир (напр. Ziagen, Trizivir, Triumeq).

- Ако се подозира реакция на свръхчувствителност, **Kivexa трябва да се спре без отлагане**, дори при отсъствие на HLA-B*5701 алел. Забавянето на спирането на лечението с Kivexa, след поява на свръхчувствителност, може да доведе до животозастрашаваща реакция.

- След спиране на лечението с Kivexa поради подозирана реакция на свръхчувствителност, **никога не трябва да се започва отново лечение с Kivexa или с друг лекарствен продукт, съдържащ абакавир** (напр. Ziagen, Trizivir, Triumeq).

- Повторно започване на лечението с лекарства, съдържащи абакавир след подозирана реакция на свръхчувствителност към абакавир, може да доведе до бързо възвръщане на симптомите в рамките на часове. Това повторение обикновено е по-тежко от първоначалната проява и може да включва животозастрашаващо понижаване на кръвното налягане и смърт.

- С оглед да се избегне повторното започване на лечение с абакавир, пациентите, които са имали подозирана реакция на свръхчувствителност трябва да бъдат инструктирани да изхвърлят останалите им количества от Kivexa таблетки.

- **Клинично описание** *на реакциите на свръхчувствителност към абакавир*

Реакциите на свръхчувствителност към абакавир са добре охарактеризирани по време на клинични проучвания и по време на постмаркетинговото проследяване. Симптомите обикновено се появяват през първите шест седмици (медиана на времето на поява на заболяването 11 дни) след започване на лечението с абакавир, **въпреки че тези реакции могат да настъпят по всяко време след започване на терапията**.

Почти всички реакции на свръхчувствителност към абакавир включват треска и/или обрив. Други признаци и симптоми, които са наблюдавани като част от реакцията на свръхчувствителност към абакавир са описани подробно в точка 4.8 (Описание на избрани нежелани реакции), включително дихателни и стомашно-чревни симптоми. Важното е, че тези симптоми **могат да доведат до объркване на диагнозата на реакциите на свръхчувствителност с респираторно заболяване (пневмония, бронхит, фарингит) или гастроентерит**.

Симптомите, свързани с реакция на свръхчувствителност, се влошават при продължаване на терапията и могат да бъдат животозастрашаващи. Тези симптоми обикновено отшумяват след прекъсване на лечението с абакавир.

Пациенти, които са спрели лечението с абакавир поради причини, различни от симптоми на реакция на свръхчувствителност, рядко са имали животозастрашаващи реакции в рамките на часове след повторно започване на терапията с абакавир (вж. точка 4.8 Описание на избрани нежелани реакции). Повторното започване на лечението с абакавир при тези пациенти трябва да се осъществи в условия, където е налична медицинска помощ.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Панкреатит

Има съобщения за панкреатит, но не може да се установи със сигурност причинно-следствена връзка с ламивудин и с абакавир.

Риск от вирусологичен неуспех

- Тройна нуклеозидна терапия: Съобщавани са случаи на висока честота на вирусологичен неуспех и поява на резистентност в ранен стадий, когато абакавир и ламивудин са комбинирани с тенофовир дизопроксил фумарат, със схема на приложение веднъж дневно.
- Рискът от вирусологичен неуспех с Kivexa може да е по-висок, отколкото с други терапии (вж. точка 5.1).

Чернодробно заболяване

Безопасността и ефикасността на Kivexa при пациенти със съпътстващи значителни чернодробни увреждания не са установени. Kivexa не се препоръчва при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

При пациентите със съществуваща чернодробна дисфункция, включително с хроничен активен хепатит, са по-чести отклоненията в чернодробните функционални тестове по време на комбинирана антиретровирусна терапия. Чернодробните функционални тестове трябва да се проследяват съгласно стандартната практика. Ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти, трябва да се обсъжда прекъсване или преустановяване на лечението.

Пациенти, коинфектирани с вируса на хепатит B или C

Пациенти с хроничен хепатит B или C и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, са с повишен риск от тежки и потенциално фатални нежелани реакции от страна на черния дроб. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит B или C, трябва да се има предвид и съответната информация за тези лекарствени продукти.

Ако ламивудин се използва едновременно за лечение на HIV и хепатит B вирус (HBV), допълнителна информация относно използването на ламивудин за лечение на инфекция с

хепатит В вирус може да се намери в Кратката характеристика на продукта на продукти, съдържащи ламивудин, които са показани за лечение на HBV.

Ако приемът на Kivexa се прекъсне при пациенти, ко-инфектирани с HBV, се препоръчва периодично мониториране, както на функционалните чернодробни тестове, така и на маркерите за HBV репликация, тъй като спирането на приема на ламивудин може да доведе до силна екзацербация на хепатита (вж. Кратката характеристика на продукти, съдържащи ламивудин, които са показани за лечение на HBV).

Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеозидните и нуклеотидните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е по-изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези открития трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеозидни и нуклеотидни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези открития не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) може да се прояви възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени, която да доведе до сериозно клинично състояние или до влошаване на симптоматиката. Тези реакции са наблюдавани обикновено в рамките на първите няколко седмици или месеци след началото на CART. Такива примери са цитомегаловирусният ретинит, генерализираната и/или огнищната микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (често наричана PCP). Всички симптоми на възпаление трябва да се оценят и да се започне лечение, когато е необходимо. При прояви на имунна реактивация се съобщава и за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Все пак, съобщаваното време на поява на заболяването е различно и тези събития може да настъпят много месеци след започване на лечението.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на КАРТ. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Опортюнистични инфекции

Пациентите трябва да бъдат предупредени, че Kivexa или която и да било друга антиретровирусна терапия, не лекува HIV инфекцията и че те все още могат да развият опортюнистични инфекции и

други усложнения на HIV инфекцията. Поради това пациентите трябва да останат под активното наблюдение на лекари с опит в лечението на свързаните с HIV заболявания.

Сърдечносъдови събития

Въпреки че наличните данни от клинични и обсервационни проучвания с абакавир показват несъответствия между резултатите от отделните проучвания, няколко проучвания предполагат повишен риск от сърдечносъдови събития (особено инфаркт на миокарда) при пациенти, лекувани с абакавир. Затова, когато се предписва Kivexa, трябва да се предприемат мерки за свеждане до минимум на всички модифицируеми рискови фактори (напр. пушене, хипертония и хиперлипидемия).

Освен това, за лечението на пациенти, които са с висок сърдечносъдов риск, трябва да се обмислят терапевтични възможности, алтернативни на схемата, включваща абакавир.

Приложение при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане

При пациенти с креатининов клирънс между 30 и 49 ml/min, приемащи Kivexa, може да има 1,6 до 3,3 пъти по-висока експозиция на ламивудин (AUC) в сравнение с пациенти с креатининов клирънс ≥ 50 ml/min. Няма данни относно безопасността от рандомизирани, контролирани изпитвания, сравняващи Kivexa с отделните й съставки при пациенти с креатининов клирънс между 30 и 49 ml/min, които получават ламивудин с адаптирана доза. В оригиналното изпитване за разрешаване за употреба на ламивудин в комбинация със зидовудин по-високата експозиция на ламивудин е била свързана с по-висока честота на хематологична токсичност (неутропения и анемия), въпреки че прекратяване поради неутропения или анемия се е наложило при < 1% от участниците за всяка от тях. Може да възникнат други свързани с ламивудин нежелани събития (като стомашно-чревни и чернодробни нарушения).

Пациенти с постоянен креатининов клирънс между 30 и 49 ml/min, които получават Kivexa, трябва да бъдат проследявани за свързани с ламивудина нежелани събития, особено хематологична токсичност. Ако се развие нова или се влоши съществуваща неутропения или анемия, корекция на дозата на ламивудин е показана според продуктовата информация на лекарствения продукт, като тази корекция на дозата не може да се постигне с Kivexa. Приемът на Kivexa трябва да се прекрати и отделните съставки трябва да се използват за изграждане на схемата на лечение.

Лекарствени взаимодействия

Kivexa не трябва да се приема с други лекарствени продукти, съдържащи ламивудин или с лекарствени продукти, съдържащи емтрицитабин.

Не се препоръчва комбиниране на ламивудин с кладрибин (вж. точка 4.5).

Помощни вещества

Kivexa съдържа азобагрилото сънсет жълто, което може да причини алергични реакции.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тъй като Kivexa съдържа абакавир и ламивудин, взаимодействията, отнасящи се до всяко едно от тях поотделно, са валидни и за Kivexa. Клинични проучвания са показали, че няма клинично значими взаимодействия между абакавир и ламивудин.

Абакавир се метаболизира от UDP-глюкуронилтрансферазните (UGT) ензими и алкохол дехидрогеназата; едновременното приложение с индуктори или инхибитори на UGT ензимите или със съединения, които се елиминират чрез алкохол дехидрогеназа, може да промени експозицията на абакавир. Ламивудин се елиминира през бъбреците. Активната бъбречна екскреция на ламивудин в урината се медиира от транспортери на органични катиони (OCT). Едновременното приложение на ламивудин с инхибитори на OCT може да повиши експозицията на ламивудин.

Абакавир и ламивудин не се метаболизират значимо от цитохром P450 ензимите (каквито са CYP 3A4, CYP 2C9 или CYP 2D6), нито индуцират тази ензимна система. Ламивудин не инхибира цитохром P450 ензимите. Абакавир показва ограничен потенциал за инхибиране на метаболизма, медииран от CYP3A4, и е показано *in vitro*, че не инхибира CYP2C9 или CYP 2D6 ензимите. Проучвания *in vitro* показват, че абакавир има потенциал да инхибира цитохром P450 1A1 (CYP1A1). Поради това, има малка вероятност за взаимодействия с антиретровирусни протеазни инхибитори, ненуклеозиди и други лекарствени продукти, които се метаболизират от основни ензими на P450 системата.

Kivexa не трябва да се приема с други лекарствени продукти, съдържащи ламивудин (вж. точка 4.4).

Даденият по-долу списък не трябва да се приема за изчерпателен, но е представителен за проучваните класове.

Лекарства по терапевтична област	**Взаимодействие Промяна на средната геометрична стойност (%) (възможен механизъм)**	**Препоръка относно едновременен прием**
АНТИРЕТРОВИРУСНИ ЛЕКАРСТВА		
Диданозин/Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Не е необходимо коригиране на дозата.
Диданозин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
Зидовудин/Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
Зидовудин/Ламивудин Зидовудин 300 mg еднократна доза Ламивудин 150 mg еднократна доза	Ламивудин: AUC ↔ Зидовудин: AUC ↔	
Емтрицитабин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Поради сходство, Kivexa не трябва да се прилага едновременно с други цитидинови аналози, като емтрицитабин.

ПРОТИВОИНФЕКЦИОЗНИ ПРОДУКТИ		
Триметоприм/сулфаметоксазол (Ко-тримоксазол)/Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Не е необходимо коригиране на дозата на Kivexa.
Триметоприм/сулфаметоксазол (Ко-тримоксазол)/Ламивудин (160 mg/800 mg веднъж дневно за 5 дни/300 mg еднократна доза)	Ламивудин: AUC ↑ 40% Триметоприм: AUC ↔ Сулфаметоксазол: AUC ↔ (инхибиране на транспортера на органични катиони)	Когато се налага едновременно приложение с ко-тримоксазол, пациентите трябва да се проследяват клинично. Високи дози триметоприм/ сулфаметоксазол за лечение на пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PCP), и за токсоплазмоза не са проучвани и трябва да се избягват.
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА		
Рифампицин/Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия. Потенциал за слабо понижаване на плазмените концентрации на абакавир чрез индукция на UGT.	Няма достатъчно данни, за да се препоръча коригиране на дозата.
Рифампицин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Фенобарбитал/Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия. Потенциал за слабо понижаване на плазмените концентрации на абакавир чрез индукция на UGT.	Няма достатъчно данни, за да се препоръча коригиране на дозата.
Фенобарбитал/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
Фенитоин/Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия. Потенциал за слабо понижаване на плазмените концентрации на абакавир чрез индукция на UGT.	Няма достатъчно данни, за да се препоръча коригиране на дозата. Да се проследяват концентрациите на фенитоин.
Фенитоин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	

Лекарства по терапевтична област	**Взаимодействие Промяна на средната геометрична стойност (%) (възможен механизъм)**	**Препоръка относно едновременен прием**
АНТИХИСТАМИНИ (АНТАГОНИСТИ НА Н2 ХИСТАМИНОВИТЕ РЕЦЕПТОРИ)		
Ранитидин/Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Не е необходимо коригиране на дозата.
Ранитидин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия. Клинично значими взаимодействия са малко вероятни. Ранитидин се елиминира само частично от бъбречната система за транспорт на органични катиони.	
Циметидин/Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Не е необходимо коригиране на дозата.
Циметидин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия. Клинично значими взаимодействия са малко вероятни. Циметидин се елиминира само частично от бъбречната система за транспорт на органични катиони.	
ЦИТОТОКСИЧНИ СРЕДСТВА		
Кладрибин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия. *In vitro* ламивудин инхибира вътреклетъчното фосфорилиране на кладрибин. Това води до потенциален риск от загуба на ефикасността на кладрибин при комбиниране в клинични условия. Някои клинични данни също са в подкрепа на възможно взаимодействие между ламивудин и кладрибин.	Поради това, не се препоръчва едновременното приложение на ламивудин и кладрибин (вж. точка 4.4).

Лекарства по терапевтична област	**Взаимодействие Промяна на средната геометрична стойност (%) (възможен механизъм)**	**Препоръка относно едновременен прием**
ОПИОИДИ		
Метадон/Абакавир (40 до 90 mg веднъж дневно за 14 дни/600 mg еднократна доза, последвана от 600 mg два пъти дневно за 14 дни)	Абакавир: AUC ↔ C_{max} ↓35% Метадон: CL/F ↑22%	Не е необходимо коригиране на дозата на Kivexa. Малко вероятно е да се налага коригиране на дозата при по-голяма част от пациентите; понякога може да се наложи обратно титриране на дозата на метадона.
Метадон/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
РЕТИНОИДИ		
Ретиноидни съединения (напр. изотретиноин)/ Абакавир	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия. Възможни са взаимодействия, поради общия път на елиминиране чрез алкохол дехидрогеназа.	Няма достатъчно данни, за да се препоръча коригиране на дозата.
Ретиноидни съединения (напр. изотретиноин)/ Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
ДРУГИ		
Етанол/Абакавир (0,7 g/kg еднократна доза/600 mg еднократна доза)	Абакавир: AUC ↑41% Етанол: AUC ↔ (Инхибиране на алкохол дехидрогеназата)	Не е необходимо коригиране на дозата.
Етанол/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
Разтвор на сорбитол (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/Ламивудин	Единична доза ламивудин перорален разтвор 300 mg Ламивудин: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C_{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Когато е възможно трябва да се избягва продължително едновременно приложение на Kivexa с лекарствени продукти, съдържащи сорбитол или други осмотично-действащи поливалентни алкохоли или алкохоли, производни на монозахариди (напр. ксилитол, манитол, лактитол, малтитол). Когато продължително едновременно приложение не може да се избегне, трябва да се обмисли по-често проследяване на вирусния товар на HIV-1.

Риоцигуат/Абакавир	Риоцигуат ↑ Абакавир инхибира CYP1A1 *in vitro*. Съпътстващото приложение на единична доза риоцигуат (0,5 mg) при пациенти с ХИВ, приемащи комбинацията абакавир/долутегравир/ламивудин (600 mg/50 mg/300 mg веднъж дневно), води до приблизително три пъти по-висока $AUC_{(0-\infty)}$ на риоцигуат в сравнение с историческа $AUC_{(0-\infty)}$ на риоцигуат, съобщена при здрави участници.	Може да се наложи намаляване на дозата на риоцигуат. Консултирайте се с кратката характеристика на продукта на риоцигуат за препоръки за дозиране.

Съкращения: ↑ = повишаване; ↓ = понижаване; ↔ = без значима промяна; AUC = площ под кривата концентрация спрямо време; C_{max} = максимална наблюдавана концентрация; CL/F = привиден перорален клирънс

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Като общо правило, когато се решава да се използват антиретровирусни средства за лечение на инфекция с HIV при бременни жени и съответно за намаляване на риска от вертикална трансмисия на HIV на новороденото, под внимание трябва да се вземат данните при животни, както и клиничния опит при бременни жени.

Проучвания при животни с абакавир показват токсичност за развиващия се ембрион и фетус при плъхове, но не и при зайци. Проучвания при животни с ламивудин показват повишаване на ранната ембрионална смърт при зайци, но не и при плъхове (вж. точка 5.3).Активните съставки на Kivexa могат да инхибират клетъчната ДНК репликацията и абакавир е показал карциногенност при животински модели (вж. точка 5.3). Клиничната значимост на тези открития не е известна. Установено е плацентарно преминаване на абакавир и ламивудин при хора.

Изходите от бременността при повече от 800 случая на експозиция след първия триместър и повече от 1 000 случая на експозиция след втория и третия триместър при бременни жени не показват малформативен и фетален/неонатален ефект на абакавир. Изходите от бременността при повече от 1 000 случая на експозиция през първия триместър и повече от 1 000 случая на експозиция през втория и третия триместър при бременни жени не показват малформативен и фето/неонатален ефект на ламивудин. Липсват данни за употребата на Kivexa по време на бременност, все пак въз основа на тези данни малформативният риск при хора е малко вероятен.

За пациенти с ко-инфекция с хепатит, които са на лечение с ламвиудин-съдържащ продукт като Kivexa, и забременеят в последствие, трябва да се внимава за възможността за рецидив на хепатита при спиране на приема на ламивудин.

Митохондриална дисфункция
Нуклеозидните и нуклеотидните аналози са показали *in vitro* и *in vivo*, че причиняват различна степен на митохондриално увреждане. Има съобщения за митохондриална дисфункция при деца, които са били изложени *in utero* и/или след раждането на нуклеозидни аналози (вж. точка 4.4).

Кърмене

Абакавир и неговите метаболити се екскретират в млякото на лактиращи плъхове. Абакавир също така се екскретира в кърмата.

Въз основа на повече от 200 двойки майка/дете, лекувани за HIV, серумните концентрации на ламивудин при кърмачетата на майки, лекувани за HIV, са много ниски (< 4% от серумните концентрации при майката) и прогресивно намаляват до неустановими нива, когато кърмачетата достигнат 24-седмична възраст. Липсват данни за безопасност за абакавир и ламивудин при приложение на бебета под тримесечна възраст.

Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят, за да се избегне предаване на HIV на кърмачето.

Фертилитет

Проучвания при животни са показали, че нито абакавир, нито ламивудин имат някакъв ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Клиничното състояние на пациента и профила на нежеланите реакции на Kivexa трябва да се имат предвид, когато се преценява способността на пациента за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Нежеланите реакции, съобщавани във връзка с приложението на Kivexa са в съответствие с известните профили за безопасност на абакавир и ламивудин, прилагани като отделни лекарства. За много от тези нежелани реакции не е известно дали се дължат на активното вещество, на широката гама от други лекарства, използвани за лечение на HIV инфекцията, или са проява на основното заболяване.

Много от нежеланите реакции, изброени в таблицата, настъпват често (гадене, повръщане, диария, повишена температура, сънливост, обрив) при пациенти със свръхчувствителност към абакавир. По тази причина, пациенти с някои от тези симптоми трябва внимателно да се оценяват за наличие на свръхчувствителност (вж. точка 4.4). Много рядко са съобщавани случаи на еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза, при които свръхчувствителност към абакавир не може да бъде изключена. В такива случаи приемът на лекарствени продукти, съдържащи абакавир трябва да се преустанови напълно.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, които се считат за поне малко възможно свързани с абакавир или ламивудин са изброени по системи, органи и абсолютна честота. Те се класифицират по честота като:

много чести (> 1/10), чести (> 1/100 до < 1/10), нечести (> 1/1 000 до < 1/100), редки (> 1/10 000 до < 1/1 000) и много редки (< 1/10 000).

Система	**Абакавир**	**Ламивудин**
Нарушения на кръвта и лимфната система		*Нечести:* Неутропения и анемия (и двете понякога в тежка степен), тромбоцитопения *Много редки:* Изолирана аплазия на червените кръвни клетки
Нарушения на имунната система	*Чести:* свръхчувствителност	
Нарушения на метаболизма и храненето	*Чести:* анорексия *Много редки*: лактатна ацидоза	*Много редки*: лактатна ацидоза
Нарушения на нервната система	*Чести*: главоболие	*Чести:* главоболие, безсъние *Много редки:* има съобщения за случаи с периферна невропатия (или парестезии)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		*Чести:* кашлица, симптоми от страна на носа
Стомашно-чревни нарушения	*Чести:* гадене, повръщане, диария *Редки:* има съобщения за случаи на панкреатит, но причинно-следствена връзка с абакавир не е доказана	*Чести:* гадене, повръщане, коремни болки или крампи, диария *Редки:* повишена серумна амилаза, има съобщения за случаи с панкреатит
Хепатобилиарни нарушения		*Нечести:* преходно повишени чернодробни ензими (AST, ALT), *Редки:* хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	*Чести:* обрив (без системни симптоми) *Много редки:* erythema multiforme, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза	*Чести:* обрив, алопеция *Редки:* ангиоедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		*Чести:* артралгия, мускулни нарушения *Редки:* рабдомиолиза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	*Чести:* фебрилитет, летаргия, уморяемост	*Чести*: уморяемост, отпадналост, фебрилитет

<u>Описание на избрани нежелани реакции</u>

Свръхчувствителност към абакавир
Признаците и симптомите на реакцията на свръхчувствителност са изброени по-долу. Те са установени от клинични проучвания или постмаркетингово наблюдение. Реакциите, които са докладвани **при най-малко 10%** от пациентите с реакция на свръхчувствителност са с удебелен текст.

Почти всички пациенти, развиващи реакции на свръхчувствителност, като част от синдрома имат повишена температура и/или обрив (обикновено макулопапулозен или уртикариален), все пак реакции са настъпвали и без обрив или повишена температура. Други ключови симптоми включват стомашно-чревни, респираторни или конституционални симптоми като сънливост и общо неразположение.

Кожа	**Обрив** (обикновено макулопапулозен или уртикариален)
Стомашно-чревен тракт	**Гадене, повръщане, диария, коремна болка**, язви в устата
Респираторен тракт	**Диспнея, кашлица**, възпалено гърло, респираторен дистрес синдром при възрастни, дихателна недостатъчност
Разни	**Повишена температура, летаргия, общо неразположение**, оток, лимфаденопатия, хипотензия, конюнктивит, анафилаксия
Неврологични/Психиатрични	**Главоболие**, парестезия
Хематологични	Лимфопения
Черен дроб/панкреас	**Повишени стойности на чернодробните функционални показатели,** хепатит, чернодробна недостатъчност
Мускуло-скелетни	**Миалгия**, рядко миозит, артралгия, повишени нива на креатин фосфокиназата
Урологични	Повишени нива на креатинин, бъбречна недостатъчност

Симптомите, свързани с реакцията на свръхчувствителност, се влошават с продължаване на терапията, като може да са животозастрашаващи, а в редки случаи са били летални.

Възобновяване на лечението с абакавир, след реакция на свръхчувствителност към абакавир, води до ново бързо развитие на симптомите в рамките на няколко часа. При повторна поява на реакция на свръхчувствителност, симптомите обикновено са по-тежко изявени от първоначалните и могат да включват животозастрашаваща хипотония и смърт. Подобни реакции са настъпвали рядко, след възобновяване на лечението с абакавир при пациенти, които са имали само един от ключовите симптоми на свръхчувствителност (вж. по-долу) преди спирането на лечението с абакавир; и в много редки случаи също са наблюдавани при пациенти, които са възобновили терапията без предхождащи симптоми на реакция на свръхчувствителност (т.е. пациенти, които в миналото са имали поносимост към абакавир).

Метаболитни параметри
По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Синдром на имунна реактивация
При HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия може да се появи възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени. При прояви на имунна реактивация се съобщава и за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Все пак, съобщаваното време на поява на заболяването е различно и може да е много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Остеонекроза
Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на КАРТ. Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация
Базата данни за безопасност, които подкрепят приложение веднъж дневно при педиатрични пациенти, е получена от изпитването ARROW (COL105677), в което 669 инфектирани с HIV-1 педиатрични участници (на възраст 12 месеца до ≤17 години) са приемали абакавир и ламивудин веднъж или два пъти дневно (вж. точка 5.1). В тази популация 104 инфектирани с HIV-1 педиатрични участници, с тегло най-малко 25 kg, са приемали абакавир и ламивудин под формата на Kivexa веднъж дневно. Не са установени допълнителни проблеми, свързани с безопасността, при педиатрични участници с приложение веднъж или два пъти дневно, в сравнение с възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9. Предозиране

Не са установени специфични симптоми или признаци след остро предозиране на абакавир или ламивудин, освен тези, изброени като нежелани реакции.

В случай на предозиране, пациентът трябва да се наблюдава за данни на токсичност (вж. точка 4.8) и да се приложи съответната стандартна поддържаща терапия. Тъй като ламивудин се отстранява чрез диализа, за лечение при предозиране може да се използва продължителна хемодиализа, макар че това не е добре проучено. Не е известно дали абакавир се отстранява чрез перитонеална диализа или чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група

Антивирусни средства за системно приложение, антивирусни средства за лечение на HIV инфекции, комбинации. АТС код: J05AR02.

Механизъм на действие

Абакавир и ламивудин са нуклеозидни аналози - инхибитори на обратната транскриптаза (nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors, NRTIs) и са мощни селективни инхибитори на репликацията на HIV-1 и HIV-2 (LAV2 и EHO). Абакавир и ламивудин се метаболизират последователно от вътреклетъчни кинази до съответните им 5′-трифосфати (ТФ) – фармакологично активните им метаболити. Ламивудин-ТФ и карбовир-ТФ (активната трифосфатна форма на абакавир) представляват субстрати и конкурентни инхибитори на ензима обратна транскриптаза на HIV. Техният основен антивирусен ефект, обаче, се осъществява чрез инкорпориране на монофосфатната форма във вирусната ДНК верига, което води до прекъсване на

веригата. Трифосфатните форми на абакавир и ламивудин имат значително по-малък афинитет към ДНК полимеразите на клетката-гостоприемник.

Не са наблюдавани антагонистични ефекти *in vitro* с ламивудин и други проучвани антиретровирусни средства (диданозин, невирапин и зидовудин). Антивирусната активност на абакавир в клетъчна култура не се антагонизира в комбинация с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs) диданозин, емтрицитабин, ставудин, тенофовир или зидовудин, ненуклеозидния инхибитор на обратната транскриптаза (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI) невирапин или протеазния инхибитор (PI) ампренавир.

Антивирусна активност *in vitro*

Абакавир и ламивудин са показали, че инхибират репликацията на лабораторни щамове и клинични изолати на HIV в различни типове клетки, включително трансформирани Т-клетъчни линии, клетъчни линии на моноцити/макрофаги и първични култури от активирани лимфоцити от периферна кръв (PBLs) и моноцити/макрофаги. Необходимата концентрация на лекарството за повлияване на вирусната репликация с 50% (EC_{50}) или 50% инхибиторната концентрация (IC_{50}) е била различна в зависимост от типа вирус и от типа клетка гостоприемник.

Средната EC_{50} стойност за абакавир срещу лабораторни щамове на HIV-1IIIB и HIV-1HXB2 е била от 1,4 до 5,8 μM. Медианата или средните стойности на EC_{50} за ламивудин срещу лабораторни щамове на HIV-1 са били от 0,007 до 2,3 μM. Средната EC_{50} срещу лабораторни щамове на HIV-2 (LAV2 и EHO) е била от 1,57 до 7,5 μM за абакавир и от 0,16 до 0,51 μM за ламивудин.

Стойностите на EC_{50} на абакавир срещу HIV-1 група M подтипове (A-G) са били от 0,002 до 1,179 μM, срещу група O са били от 0,022 до 1,21 μM, а срещу HIV-2 изолати са били от 0,024 до 0,49 μM. В мононуклеарни клетки от периферна кръв стойностите на EC_{50} на ламивудин срещу HIV-1 подтипове (A-G) са били от 0,001 до 0,170 μM, срещу Група O от 0,030 до 0,160 μM и срещу HIV-2 изолати от 0,002 до 0,20 μM.

HIV-1 проби на изходно ниво от нелекувани пациенти без замени на амино-киселини, свързани с *резистентност*, са оценени или с мулти-цикличен Virco Antivirogram™ тест (n=92 от COL40263) или с едноцикличен Monogram Biosciences PhenoSense™ тест (n=138 от ESS30009). Това е довело до стойности на медианите за EC_{50} от 0,912 μM (в граници от 0,493 до 5,017 μM) и 1,26 μM (в граници от 0,72 до 1,91 μM) съответно за абакавир, и стойности на медианите за EC_{50} от 0,429 μM (в граници от 0,200 до 2,007 μM) и 2,38 μM (1,37 до 3,68 μM) съответно за ламивудин.

Анализите за фенотипна чувствителност на клинични изолати от пациенти, които не са били на антиретровирусно лечение, с HIV-1 Група M не-B подтипове в три проучвания съобщават, че всички вируси са били напълно чувствителни към абакавир и ламивудин. Едното проучване е било при 104 изолата, включващи подтипове A и A1 (n=26), C (n=1), D (n=66) и циркулиращите рекомбинантни форми (CRFs) AD (n=9), CD (n=1) и комплексен интер-подтип рекомбинантен_срх (n=1). Второто проучване е било при 18 изолата, включващи подтип G (n=14) и CRF_AG (n=4) от Нигерия. Третото проучване е било при шест изолата (n=4 CRF_AG, n=1 A и n=1 неопределен) от Абиджан (Бряг на слоновата кост).

HIV-1 изолати (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12; и подтип C или CRF_AC, n=13) от 37 нелекувани пациента в Африка и Азия са били чувствителни на абакавир (промяна на $IC_{50} < 2,5$ пъти) и ламивудин (промяна на $IC_{50} < 3,0$ пъти), с изключение на два CRF02_AG изолата с промяна от 2,9 и 3,4 пъти за абакавир. Изолати Група O от пациенти, които не са лекувани с антиретровирусни средства, тествани за активността на ламивудин, са били високо чувствителни.

Комбинацията на абакавир с ламивудин е показала антивирусна активност при клетъчни култури срещу изолати не-подтип B и HIV-2 изолати, която е била еквивалентна на антивирусната активност срещу изолати подтип B.

Резистентност

In vitro резистентност
Резистентни на абакавир изолати на HIV-1 са селектирани *in-vitro* при див тип щамове HIV-1 (HXB2) и са свързани със специфични генотипни промени в областта на кодони за обратната транскриптаза (кодони M184V, K65R, L74V и Y115). Първо се е развила селекция за мутацията M184V, което е довело до 2-кратно повишаване на IC_{50}. Продължителните пасажи в повишаващи се концентрации на лекарството са довели до селекция на двойни мутанти на обратната транскриптаза - 65R/184V и 74V/184V – или на тройни мутанти на обратната транскриптаза - 74V/115Y/184V. Две мутации са предизвикали 7 до 8-кратна промяна в чувствителността към абакавир, а за предизвикване на по-голяма от 8-кратна промяна в чувствителността са били необходими три мутации. Пасаж със зидовудин резистентния клиничен изолат RTMC също е селектирал мутацията 184V.

Резистентността на HIV-1 към ламивудин включва развитието на M184I или по-често M184V аминокиселинна промяна близо до активното място на вирусната обратна транскриптаза. Пасаж на HIV-1 (HXB2) в присъствието на повишаващи се 3TC концентрации е довел до високо ниво (> 100 до > 500 пъти) на ламивудин резистентни вируси и до бързо селектиране на мутацията RT M184I или V. IC_{50} за дивия тип HXB2 е 0,24 до 0,6 μM, докато IC_{50} за M184V съдържащ HXB2 е > 100 до 500 μM.

Антивирусна терапия съгласно генотипна/фенотипна резистентност

In vivo резистентност (Пациенти, които не са били подлагани на терапия)
Вариантите M184V или M184I се появяват при HIV-1 инфектирани пациенти, лекувани с антиретровирусна терапия, включваща ламивудин.

При изолати от повечето пациенти с вирусологичен неуспех при схема на лечение, съдържаща абакавир, в основните клинични изпитвания или не са наблюдавани промени от началното ниво (45 %), свързани с нуклеозидния инхибитор на обратната транскриптаза, или са установени само M184V или M184I селекция (45 %). Общата селекционна честота за M184V или M184I е била висока (54 %), а селекция на L74V (5 %), K65R (1 %) и Y115F (1 %) е наблюдавана по-рядко (вж. таблицата по-долу). Установено е, че включването на зидовудин към схемата на лечение намалява честотата на L74V и K65R селекцията в присъствието на абакавир (със зидовудин: 0/40, без зидовудин: 15/192, 8 %).

Терапия	Абакавир + Combivir[1]	Абакавир + ламивудин + NNRTI	Абакавир + ламивудин + протеазен инхибитор - ПИ (или ПИ/ритонавир)	Общо
Брой лекувани лица	282	1094	909	2285
Брой лица с вирусологичен неуспех	43	90	158	306
Брой генотипи „на лечение“	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 %)
Тимидин аналогови мутации[3]	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1. Combivir е комбинация от ламивудин и зидовудин във фиксирани дози
2. Включва три невирусологични неуспеха и четири непотвърдени вирусологични неуспеха.
3. Брой лица с ≥ 1 тимидин аналогови мутации (TAM).

Тимидин аналогови мутации може да бъдат селектирани, когато тимидиновите аналози са свързани с абакавир. В един метаанализ от шест клинични изпитвания тимидин аналогови мутации не са селектирани при схеми на лечение, съдържащи абакавир без зидовудин (0/127), но са селектирани при схеми на лечение, съдържащи абакавир и тимидиновия аналог зидовудин (22/86, 26 %).

In vivo резистентност (пациенти, които са били подлагани на терапия)
Вариантите M184V или M184I се появяват при HIV-1 инфектирани пациенти, лекувани с антиретровирусна терапия, включваща ламивудин, и водят до развитие на високостепенна резистентност към ламивудин. *In vitro* данните насочват към предположението, че продължаването на приема на ламивудин като част от антиретровирусния режим, въпреки развитието на M184V, може да осигури остатъчна антиретровирусна активност (вероятно поради увреждане на състоянието на вируса). Клиничното значение на тези находки не е установено. Всъщност, наличните клинични данни са много ограничени и правят невъзможно всяко надеждно заключение по този въпрос. Във всеки случай започването на терапия с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), към които има чувствителност, трябва винаги да бъде предпочитано пред поддържането на лечението с ламивудин. Затова поддържането на лечението с ламивудин, въпреки появата на M184V мутация, трябва да се обмисля само при случаи, при които няма други активни NRTI.

Клинично значимо намаляване на чувствителността към абакавир е установено при клинични изолати от пациенти с неконтролирана вирусна репликация, които преди това са лекувани с други нуклеозидни инхибитори и са резистентни към тях. В един метаанализ от пет клинични изпитвания, при които за интензифициране на лечението е прибавен ABC, от 166 пациенти 123 (74 %) са имали M184V/I, 50 (30 %) са имали T215Y/F, 45 (27 %) са имали M41L, 30 (18 %) са имали K70R и 25 (15 %) са имали D67N. K65R не е открита, а L74V и Y115F са наблюдавани нечесто (≤ 3 %). Логистично регресионно моделиране на вероятното влияние на генотипа (нагласено спрямо основните плазмени нива на HIV-1 РНК [вРНК], броят на CD4+ клетките, броят

и продължителността на предшестващите антиретровирусни лечения) е показало, че наличието на 3 или повече мутации, свързани с резистентност към нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза, е свързано с намален отговор на Седмица 4 (p = 0,015) или на 4 или повече мутации – средно на Седмица 24 (p ≤ 0,012). Освен това, 69 инсерционен комплекс или Q151M мутация, обичайно в комбинация с A62V, V75I, F77L и F116Y, водят до високо ниво на резистентност към абакавир.

Мутация на обратната транскриптаза при започване на лечението	**Седмица 4 (n = 166)**		
	n	**Средна промяна на вРНК (log_{10} c/ml)**	**Процент с < 400 копия/ml вРНК**
Никаква	15	-0,96	40 %
Само M184V	75	-0,74	64 %
Каквато и да е една мутация, свързана с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза	82	-0,72	65 %
Каквито и да са две мутации, свързани с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза	22	-0,82	32 %
Каквито и да са три мутации, свързани с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза	19	-0,30	5 %
Четири или повече мутации, свързани с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза	28	-0,07	11 %

Фенотипна резистентност и кръстосана резистентност
Фенотипната резистентност към абакавир изисква M184V и поне една друга абакавир-селектирана мутация, или M184V с множествени тимидин аналогови мутации. При наличие само на мутациите M184V и M184I фенотипната кръстосана резистентност към други нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза е ограничена. Зидовудин, диданозин, ставудин и тенофовир запазват антиретровирусната си активност срещу такива варианти на HIV-1. Наличието на M184V с K65R предизвиква кръстосана резистентност между абакавир, тенофовир, диданозин и ламивудин, и M184V с L74V предизвиква кръстосана резистентност между абакавир, диданозин и ламивудин. Наличието на M184V с Y115F предизвиква кръстосана резистентност между абакавир и ламивудин. Лесно достъпни алгоритми за интерпретиране на лекарствената резистентност и тестове за чувствителност, които са налични в търговската мрежа, дават гранични стойности за намалена активност към абакавир и ламивудин като отделни лекарствени средства, по които могат да се прогнозират чувствителност, частична чувствителност или резистентност въз основа на директно измерване на чувствителността или чрез изчисляване на HIV-1 фенотипната резистентност от вирусния генотип. Уместната употреба на абакавир и ламивудин може да бъде направлявана чрез използване на тези настоящи препоръчвани алгоритми за резистентността.

Малко вероятна е кръстосаната резистентност между абакавир или ламивудин и антиретровирусните лекарства от други класове (напр. протеазните инхибитори или ненуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза).

Клиничен опит
Клиничният опит с комбинацията от абакавир и ламивудин, приложена веднъж дневно, се основава главно на четири проучвания при нелекувани до момента пациенти, CNA30021, EPZ104057 (проучване HEAT), ACTG5202 и CNA109586 (проучване ASSERT) и две проучвания при лекувани пациенти - CAL30001 и ESS30008.

Нелекувани до момента пациенти

В подкрепа на комбинацията абакавир и ламивудин в един прием дневно е едно 48-седмично многоцентрово, двойносляпо, контролирано проучване (CNA30021) с участие на 770 инфектирани с HIV възрастни, нелекувани до момента, пациенти. Това са били основно асимптоматични инфектирани с HIV пациенти (CDC стадий A), рандомизирани да приемат или 600 mg абакавир (ABC) веднъж дневно, или 300 mg два пъти на ден, като към абакавир и в двата варианта се добавя ламивудин 300 mg веднъж дневно и ефавиренц 600 mg веднъж дневно. Резултатите от проучването са обобщени по подгрупи в следната таблица:

Резултати, свързани с ефикасността на седмица 48 при CNA30021 по изходни стойности на HIV-1 РНК и CD4 категории (ITTe TLOVR ART – нелекувани пациенти).

	ABC QD +3TC+EFV (n=384)	**ABC BID +3TC+EFV (n=386)**
ITT-E популация TLOVR анализ	Процент с HIV-1 РНК < 50 копия/ml	
Всички участници	253/384 (66%)	261/386 (68%)
Изходна РНК категория < 100 000 копия/ml	141/217 (65%)	145/217 (67%)
Изходна РНК категория >= 100 000 копия/ml	112/167 (67%)	116/169 (69%)
Изходна CD4 категория < 50	3/ 6 (50%)	4/6 (67%)
Изходна CD4 категория 50-100	21/40 (53%)	23/37 (62%)
Изходна CD4 категория 101-200	57/ 85 (67%)	43/67 (64%)
Изходна CD4 категория 201-350	101/143 (71%)	114/170 (67%)
Изходна CD4 категория > 350	71/109 (65%)	76/105 (72%)
> 1 log намаление на HIV РНК или < 50 копия/ml Всички пациенти	372/384 (97%)	373/386 (97%)

При двата режима на лечение се наблюдава сходен клиничен успех (момент за оценка на терапевтична разлика: -1,7; 95 % CI –8,4; 4,9). Въз основа на тези резултати може да се заключи с 95 % доверителност, че действителната разлика в ефикасността е не повече от 8,4 % в полза на двукратния прием. Тази потенциална разлика е достатъчно малка, за да се направи заключение, че режимът на прием на абакавир веднъж дневно е с не по-малка ефикасност от режима на прием на абакавир два пъти дневно (non-inferiority).

Подобна обща ниска честота на вирусологичен неуспех (вирусно натоварване > 50 копия/ml) е установена при двете третирани групи – с прием веднъж и два пъти дневно (съответно 10 % и 8 %). В малка част от пробите за генотипен анализ е установена тенденция за повишено ниво на NRTI-свързаните мутации при терапевтичния режим с еднократен прием в сравнение с приема на абакавир два пъти дневно. Не може да се направи категорично заключение поради ограничените данни, получени от това изпитване.

Съществуват противоречиви данни от някои сравнителни изпитвания с Kivexa *m.e. HEAT, ACTG5202 и ASSERT*:

EPZ104057 (изпитване HEAT) е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-маскирано, 96-седмично, многоцентрово изпитване, чиято първична цел е била оценка на относителната ефикасност на абакавир/ламивудин (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) и тенофовир/емтрицитабин (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), прилагани веднъж дневно в комбинация с лопинавир/ритонавир (LPV/r, 800 mg/200 mg) при инфектирани с HIV възрастни, които не са били лекувани досега. Първичният анализ на ефикасността е бил направен на 48-та седмица, като изпитването е било 96 седмици, и е показал не по-малка ефикасност. Резултатите са обобщени по-долу:

Вирусологичен отговор на база плазмена HIV-1 РНК < 50 копия/ml
ITT-експонирана популация, с включено прехвърляне M=F

Вирусологичен отговор	**ABC/3TC +LPV/r (N = 343)**		**TDF/FTC + LPV/r (N = 345)**	
	Седмица 48	**Седмица 96**	**Седмица 48**	**Седмица 96**
Обща степен на повлияване (стратифицирана спрямо изходната HIV-1 РНК)	231/343 (68 %)	205/343 (60 %)	232/345 (67 %)	200/345 (58 %)
Повлияване спрямо изходната HIV-1 РНК < 100 000 c/ml	134/188 (71 %)	118/188 (63 %)	141/205 (69 %)	119/205 (58 %)
Повлияване спрямо изходната HIV-1 РНК ≥ 100 000 c/ml	97/155 (63 %)	87/155 (56 %)	91/140 (65 %)	81/140 (58 %)

Наблюдаван е сходен вирусологичен отговор и при двете схеми (оценка на базата на извадка за разлика в лечението на 48-та седмица: 0,39 %, 95 % CI: -6,63; 7,40).

Изпитването ACTG 5202 е многоцентрово, сравнително, рандомизирано изпитване на двойнослепи абакавир/ламивудин или емтрицитабин/тенофовир в комбинация с открити ефавиренц или атазанавир/ритонавир при HIV-1 инфектирани пациенти, които не са били лекувани досега. Пациентите са били стратифицирани при скрининга според нивата на плазмената HIV-1 РНК < 100 000 и ≥ 100 000 копия/ml.

Междинен анализ от ACTG 5202 показва, че абакавир/ламивудин е свързан със статистически значим по-висок риск от вирусологичен неуспех в сравнение с емтрицитабин/тенофовир (определен като вирусно натоварване > 1 000 копия/ml на или след 16-та седмица и преди 24-та седмица или ниво на HIV-РНК > 200 копия/ml на или след 24-тата седмица) при лица с вирусно натоварване при скриниране ≥ 100 000 копия/ml (изчислен коефициент на риск: 2,33; 95 % CI: 1,46; 3,72, p = 0,0003). Съвета за проследяване на данните за безопасност (Data Safety Monitoring Board (DSMB)) препоръчва да се обмисли промяна в лечението на всички лица в подгрупата с високо вирусно натоварване поради наблюдаваните разлики в ефикасността. Лицата в подгрупата с ниско вирусно натоварване са останали заслепени и са продължили участието си в изпитването.

Анализът на данните от лицата в подгрупата с ниско вирусно натоварване не показва очевидна разлика между нуклеозидните аналози при пациентите, при които не е наблюдаван вирусологичен неуспех на 96-та седмица. Резултатите са представени по-долу:

- 88,3 % с ABC/3TC спрямо 90,3 % с TDF/FTC, когато е приеман с атазанавир/ритонавир като трето лекарство, разлика в лечението -2,0 % (95 % CI -7,5 %; 3,4 %),
- 87,4 % с ABC/3TC спрямо 89,2 % с TDF/FTC, когато е приеман с ефавиренц като трето лекарство, разлика в лечението -1,8 % (95 % CI -7,5 %; 3,9 %).

Изпитването CNA109586 (ASSERT) е многоцентрово, отворено, рандомизирано изпитване на абакавир/ламивудин (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) и тенофовир/емтрицитабин (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), приемани веднъж дневно с ефавиренц (EFV, 600 mg) при HIV-1 инфектирани възрастни, които не са били лекувани досега с ART, HLA-B*5701 отрицателни. Вирусологичните резултати са обобщени в таблицата по-долу:

Вирусологичен отговор на 48-та седмица ITT-експонирана популация < 50 копия/ml TLOVR

	ABC/3TC + EFV (N = 192)	**TDF/FTC + EFV (N = 193)**
Обща степен на повлияване	114/192 (59 %)	137/193 (71 %)
Повлияване спрямо изходната HIV-1 РНК < 100 000 с/ml	61/95 (64 %)	62/83 (75 %)
Повлияване спрямо изходната HIV-1 РНК ≥ 100 000 с/ml	53/97 (55 %)	75/110 (68 %)

На 48-та седмица е наблюдавана по-ниска степен на вирусологичен отговор с ABC/3TC в сравнение с TDF/FTC (оценка на базата на извадка за разликата в лечението: 11,6 %, 95 % CI: 2,2; 21,1).

Лекувани пациенти

Данни от две изпитвания, CAL30001 и ESS30008 са показали, че Kivexa веднъж дневно има сходна вирусологична ефикасност с абакавир 300 mg два пъти дневно плюс ламивудин 300 mg веднъж дневно или 150 mg два пъти дневно при лекувани пациенти.

В изпитване CAL30001, 182 лекувани пациенти с вирусологичен неуспех са рандомизирани да получават в продължение на 48 седмици Kivexa веднъж дневно или 300 mg абакавир два пъти дневно и 300 mg ламивудин веднъж дневно, и при двата случая в комбинация с тенофовир и протеазен инхибитор (PI) или ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (NNRTI).Наблюдавано е сходно намаляване на HIV-1 РНК, измерено посредством средната площ под кривата минус изходно ниво. Това показва не по-малка ефикасност на лечението при групата на Kivexa от тази при групата на абакавир плюс ламивудин два пъти дневно (AAUCMB, съответно -1,65 log_{10} копия/ml срещу -1,83 log_{10} копия/ml 95 % –доверителен интервал [0,13; 0,38]). Във всяка група (ITT популация) са установени и подобни процентни дялове с HIV-1 RNA < 50 копия/ml (50 % срещу 47 %) и < 400 копия/ml (54 % срещу 57 %) на седмица 48. Обаче, тъй като в това изпитване са били включени само умерено лекувани пациенти с непропорционалност на базовото вирусно натоварване между двете рамена, тези резултати трябва да се интерпретират внимателно.

В изпитване ESS30008, 260 пациенти с постигната вирусологична супресия при първоначален терапевтичен режим 300 mg абакавир и 150 mg ламивудин, два пъти дневно и протеазен инхибитор или ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза, са рандомизирани да продължат този режим или да превключат на лечение с Kivexa и PI или NNRTI за 48 седмици. Резултатите на седмица 48 са показали, че групата на Kivexa е с подобен вирусологичен изход (non-inferior), сравнена с групата на абакавир и ламивудин. Това заключение се основава на процентните дялове на лицата с HIV-1 RNA < 50 копия/ml (съответно 90 % и 85 %, 95 % доверителен интервал [2,7; 13,5]).

Скор за генотипна чувствителност (GSS) не е установен от ПРУ за комбинацията абакавир/ламивудин. Процентът лекувани пациенти в проучването CAL30001 с HIV-РНК < 50 копия/ml на седмица 48 по скора за генотипна чувствителност при оптимизирана основна терапия (optimized background therapy (OBT)) е представен в таблицата по-долу. Оценено е и влиянието върху отговора на основните мутации, определени от IAS-USA, към абакавир или ламивудин, както и влиянието на броя на мутациите, свързани с мулти-NRTI резистентност, от мутациите на изходно ниво. GSS е изведен от Monogram докладите с чувствителен вирус със стойности ‘1-4’ въз основа на броя лекарства в схемата на лечение, както и с вирус с намалена чувствителност със стойност ‘0’. Скорове за генотипна чувствителност не са получени за всички пациенти преди започване на лечението. Сходен процент пациенти в групите на лечение с абакавир веднъж или два пъти дневно в CAL30001 са имали GSS скор < 2 или ≥ 2 и са били потиснати успешно до < 50 копия/ml до седмица 48.

Процент пациенти в CAL30001 с < 50 копия/ml на седмица 48 по скор за генотипна чувствителност в OBT и брой изходни мутации

	ABC/3TC FDC QD (n=94) Брой изходни мутации [1]				**ABC BID +3TC QD (n=88)**
Скор за генотипна чувствителност в OBT	Всички	0-1	2-5	6+	Всички
≤ 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%)
Неизвестни	8/14 (57%)	6/14 (43%)	2/14 (14%)	0	2/6 (33%)
Всички	47/94 (50%)	30/94 (32%)	17/94 (18%)	0	41/88 (47%)

[1] Основни, определени от IAS-USA, мутации към абакавир или ламивудин и мутации, свързани с мулти-NRTI резистентност

За проучванията CNA109586 (ASSERT) и CNA30021 при пациенти, които не са били лекувани, данни за генотипа са получени само за една част от пациентите при скрининг или преди започване на лечението, както и за тези пациенти, които са покрили критериите за вирусологичен неуспех. Наличните частични данни за пациентите от CNA30021 са представени в таблицата по-долу, но трябва да се интерпретират внимателно. Скор за чувствителност към лекарството е даден за вирусния генотип на всеки пациент чрез ANRS 2009 HIV-1 алгоритъма за генотипна лекарствена резистентност. Всяко лекарство с чувствителност в схемата на лечение е получило скор 1, а лекарствата, за които ANRS алгоритъмът прогнозира резистентност, са получили стойност ‘0’.

Процент пациенти в CNA30021 с < 50 копия/ml на седмица 48 по скора за генотипна чувствителност при ОВТ и брой изходни мутации

	ABC QD + 3TC QD + EFV QD (N=384) Брой изходни мутации[1]				**ABC BID+ 3TC QD + EFV QD (N=386)**
Скор за генотипна чувствителност в ОВТ	Всички	0-1	2-5	6+	Всички
≤ 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%)
Всички	60/125 (48%)	59/125 (47%)	1/125 (< 1%)	0	60/120 (50%)

[1] Основни, определени от IAS-USA (декември 2009) мутации за абакавир или ламивудин

Педиатрична популация
Направено е сравнение на схема, включваща приложение веднъж дневно спрямо приложение два пъти дневно на абакавир и ламивудин в рандомизирано, многоцентрово, контролирано проучване при HIV-инфектирани педиатрични пациенти. 1 206 педиатрични пациенти на възраст от 3 месеца до 17 години са включени в изпитването ARROW (COL105677) и са приемали доза в съответствие с препоръките за дозиране в групите по телесно тегло в указанията за лечение на Световната здравна организация (Антиретровирусна терапия на HIV инфекция при кърмачета и деца, 2006 (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006)). След 36 седмици по схема, включваща приложение на абакавир и ламивудин два пъти дневно, 669 подходящи участници са рандомизирани да продължат с приложение два пъти дневно или да преминат на приложение веднъж дневно на абакавир и ламивудин за най-малко 96 седмици. В тази популация 104 пациенти, с телесно тегло най-малко 25 kg, са приемали 600 mg абакавир и 300 mg ламивудин под формата на Kivexa веднъж дневно със средна продължителност на експозиция 596 дни.

От 669 рандомизирани участници в това проучване (на възраст от 12 месеца до ≤17 години), при групата, приемаща абакавир/ламивудин веднъж дневно, е доказана неинфериорност спрямо групата на двукратен дневен прием според предварително определената граница за неинфериорност от -12% за първичната крайна точка < 80 c/ml на 48-ма седмица, както и на 96-та седмица (вторична крайна точка) и всички други изпитвани прагове (< 200 c/ml, < 400 c/ml, < 1 000 c/ml), които попадат в границата на неинфериорност. Подгрупов анализ, изследващ хетерогенността на еднократен спрямо двукратен дневен прием, не показва значим ефект на пола, възрастта или вирусен товар при рандомизирането. Заключенията подкрепят неифериорност, независимо от метода на анализ.

Вирусната супресия е сходна при 104 пациенти, които са приемали Kivexa, включително тези, които са били между 40 kg и 25 kg.

5.2 Фармакокинетични свойства

Доказано е, че таблетката, съдържаща комбинация с фиксирана доза абакавир/ламивудин (FDC), е биоеквивалентна на абакавир и ламивудин, прилагани поотделно. Това е установено в едно проучване за биоеквивалентност с приложение на еднократна доза, кръстосано в 3 периода на FDC (на гладно) срещу 2 x 300 mg абакавир таблетки плюс 2 x 150 mg ламивудин таблетки (на гладно) срещу FDC, приложена с богата на мазнини храна, при здрави доброволци (n = 30). На гладно не е установена значима разлика в степента на резорбция, измерена чрез площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) и в максималната пикова концентрация (C_{max}) на всеки от компонентите. Няма и клинично значим ефект на храната върху фармакокинетиката, която се

наблюдава при приложение на FDC на гладно и след хранене. Тези резултати показват, че FDC може да се приема с или без храна. Фармакокинетичните свойства на абакавир са описани по-долу.

Абсорбция

След перорално приложение абакавир и ламивудин се резорбират бързо и пълно в стомашно-чревния тракт. Абсолютната бионаличност при перорално приложение на абакавир и ламивудин при възрастни е съответно около 83 % и 80-85 % . Средното време за достигане на максимална серумна концентрация (t_{max}) е около 1,5 часа и 1,0 час съответно за абакавир и ламивудин. След еднократна доза абакавир от 600 mg средната (CV) C_{max} е 4,26 µg/ml (28 %), а средната (CV) AUC_{∞} е 11,95 µg.h/ml (21 %). След многократно перорално приложение на ламивудин по 300 mg веднъж дневно за седем дни средната равновесна (CV) C_{max} е 2,04 µg/ml (26 %), а средната (CV) AUC_{24} е 8,87 µg.h/ml (21 %).

Разпределение

В клинични проучвания след интравенозно приложение на абакавир и ламивудин, средният привиден обем на разпределение е съответно 0,8 и 1,3 l/kg. Проучвания *in vitro* относно свързването с плазмените протеини показват, че при терапевтични концентрации абакавир се свързва в ниска до умерена степен (~49 %) с човешките плазмени протеини. Ламивудин показва линейни зависимости на фармакокинетичните показатели в терапевтичния дозов интервал и се свързва *in vitro* в ограничена степен с плазмените протеини (< 36 %). Това показва малка вероятност за взаимодействие с други лекарства чрез изместване от комплекса с плазмените протеини.

Данните показват, че абакавир и ламивудин преминават в централната нервна система (ЦНС) и достигат цереброспиналната течност (ЦСТ). Проучвания с абакавир показват AUC отношение между ЦСТ и плазма между 30 и 44 %. Наблюдаваните стойности на пиковите концентрации са 9 пъти по-големи от IC_{50} на абакавир, която е 0,08 µg/ml или 0,26 µM, когато абакавир се прилага по 600 mg два пъти дневно. Средното отношение ЦСТ/серумна концентрация за ламивудин 2-4 часа след пероралното му приложение е около 12 %. Действителната степен на преминаване на ламивудин в ЦНС и връзката с клиничната му ефикасност не е изяснена.

Биотрансформация

Абакавир се метаболизира главно в черния дроб, като около 2 % от приложената доза се екскретира чрез урината в непроменен вид. Основните пътища на метаболизиране при човека са чрез алкохолдехидрогеназа и глюкурониране, при което се образуват 5'-карбоксилна киселина и 5'-глюкуронид, представляващи 66 % от приложената доза. Тези метаболити се екскретират в урината.

Малка част от ламивудин се елиминира чрез метаболизиране. Ламивудин се елиминира предимно чрез бъбречна екскреция в непроменен вид. Вероятността за метаболитни лекарствени взаимодействия с ламивудин е ниска, поради ниската степен на метаболизиране в черния дроб (5-10 %).

Елиминиране

Средният полуживот на абакавир е около 1,5 часа. Не се установява значимо кумулиране след многократен перорален прием на 300 mg абакавир два пъти дневно. Елиминирането на абакавир се осъществява чрез метаболизиране в черния дроб и последваща екскреция на метаболитите предимно с урината. Метаболитите и непроменения абакавир в урината представляват около 83 % от приложената доза абакавир. Останалото количество се отделя чрез фецеса.

Наблюдаваният елиминационен полуживот на ламивудин е 18 до 19 часа. Средният системен клирънс на ламивудин е около 0,32 l/h/kg, дължащ се основно на бъбречен клирънс (> 70 %) посредством системата за транспорт на органични катиони. Проучвания при пациенти с бъбречно увреждане показват, че елиминирането на ламивудин се повлиява от бъбречната дисфункция. Не се препоръчва употреба на Kivexa при пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min, тъй като не може да се направи необходимото коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

Вътреклетъчна фармакокинетика

В клинично проучване с 20 инфектирани с HIV пациенти, приемащи 300 mg абакавир два пъти дневно, с една единствена доза от 300 mg приета преди 24-часовия период на пробовземане, средният геометричен краен карбовир-ТФ вътреклетъчен полуживот в стационарно състояние е 20,6 часа в сравнение със средния геометричен плазмен полуживот на абакавир от 2,6 часа в това проучване. При кръстосано проучване при 27 пациенти с HIV инфекция, вътреклетъчните експозиции на карбовир-ТФ са били по-високи при схема 600 mg абакавир веднъж дневно ($AUC_{24,ss}$ + 32%, $C_{max24,ss}$ + 99% и C_{trough} + 18 %) в сравнение със схема 300 mg два пъти дневно. При пациенти, приемащи 300 mg ламивудин веднъж дневно, крайният вътреклетъчен полуживот на ламивудин-ТФ и плазменият полуживот на ламивудин са сходни (съответно 16-19 часа и 18-19 часа). При кръстосано проучване при 60 здрави доброволци вътреклетъчните фармакокинетични параметри на ламивудин-ТФ са били сходни ($AUC_{24,ss}$ и $C_{max24,ss}$) или по-ниски (C_{trough} – 24%) при схема 300 mg ламивудин веднъж дневно в сравнение със схема 150 mg ламивудин два пъти дневно. Като цяло тези данни подкрепят приложението на 300 mg ламивудин и 600 mg абакавир веднъж дневно за лечение на инфектирани с HIV пациенти. В допълнение ефикасността и безопасността на тази комбинация, приложена веднъж дневно, е доказана в основно клинично проучване (CNA30021- вж. Клиничен опит).

Специални групи пациенти

Чернодробно увреждане
Съществуват фармакокинетични данни за абакавир и ламивудин самостоятелно.

Абакавир се метаболизира главно в черния дроб. Фармакокинетиката на абакавир е проучена при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh резултат 5-6), приемали еднократна доза от 600 mg; медианата (диапазон) на стойността на AUC е 24,1 (10,4 до 54,8) µg.h/ml. Резултатите показват, че е налице средно (90%CI) увеличение от 1,89 пъти [1,32; 2,70] на AUC на абакавир и 1,58 пъти [1,22; 2,04] на елиминационния полуживот. Не е възможно да се направи окончателна препоръка относно намаляване на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане поради значителна вариабилност на експозицията на абаквир.

Данните, получени при пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане показват, че фармакокинетиката на ламивудин не се повлиява значително при чернодробно нарушение.

Въз основа на данните, получени с абакавир, Kivexa не се препоръчва при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане
Съществуват фармакокинетични данни за ламивудин и абакавир самостоятелно. Абакавир се метаболизира главно в черния дроб и около 2 % от приетата доза се екскретира в урината в непроменен вид. Фармакокинетиката на абакавир при пациенти в терминален стадий на бъбречно заболяване е подобна на тази при пациенти с нормална бъбречна функция. Проучвания с ламивудин показват, че плазмените концентрации (AUC) се повишават при пациенти с бъбречно увреждане поради намаления клирънс. Не се препоръчва употреба на Kivexa при пациенти с

креатининов клирънс < 30 ml/min, тъй като не може да се направи необходимото коригиране на дозата.

Старческа възраст
Няма фармакокинетични данни при пациенти над 65 години.

Деца
Абакавир се абсорбира бързо и добре при перорално приложение при деца. Педиатричните фармакокинетични проучвания показват, че приложение веднъж дневно осигурява стойност на AUC_{24}, еквивалентна на тази при приложение два пъти дневно на същата обща дневна доза за лекарствените форми перорален разтвор и таблетка.

Абсолютната бионаличност на ламивудин (приблизително 58 до 66%) е по-ниска и по-вариабилна при педиатрични пациенти на възраст под 12 години. Все пак, педиатричните фармакокинетични проучвания с таблетната лекарствена форма показват, че приложение веднъж дневно осигурява стойност на AUC_{24}, еквивалентна на тази при приложение два пъти дневно на същата обща дневна доза.

5.3 Предклинични данни за безопасност

С изключение на отрицателния микронуклеарен *in vivo* тест при плъхове, няма налични данни относно ефектите на комбинацията от абакавир и ламивудин при животни.

Мутагенност и карциногенност

В бактериални тестове абакавир и ламивудин не проявяват мутагенност, но подобно на други нуклеозидни аналози те инхибират клетъчната ДНК репликация в *in vitro* проучвания при бозайници, както и при изпитването с миши лимфом. Резултатите от *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове с комбинация от абакавир и ламивудин са отрицателни.

Ламивудин не показва никаква генотоксична активност в *in vivo* проучвания в дози с плазмена концентрация 40-50 пъти по-голяма от клиничните плазмени концентрации. Във високи концентрации абакавир има слаб потенциал да предизвика хромозомно увреждане както *in vitro*, така и *in vivo*.

Карциногенният потенциал на комбинацията от абакавир и ламивудин не е изследван. При продължителни перорални проучвания за карциногенност при плъхове и мишки, ламивудин не показва никакъв карциногенен потенциал. Изпитванията за карциногенност с абакавир, приложен перорално при мишки и плъхове, показват увеличена честота на малигнени и немалигнени тумори. И при двата вида малигнени тумори възникват в препуциалната жлеза при мъжките индивиди и в клиторната жлеза при женските индивиди, а при плъхове - и в щитовидната жлеза при мъжките индивиди, и в черния дроб, пикочния мехур, лимфните възли и подкожния слой при женските индивиди.

Повечето от тези тумори възникват при най-високата доза на абакавир от 330 mg/kg/ден при мишки и от 600 mg/kg/ден при плъхове. Изключение е туморът на препуциалната жлеза, който възниква при доза 110 mg/kg при мишки. Системната експозиция при мишки и плъхове, при която не се наблюдава карциногенен ефект, е еквивалентна на 3 и 7 пъти системната експозиция по време на терапия при хора. Макар че клиничното значение на тези резултати при хора не е известно, тези данни показват, че потенциалната клинична полза превишава карциногенния риск при хора.

Токсичност след многократно приложение

В токсикологични проучвания е установено, че абакавир води до увеличаване на теглото на черния дроб при плъхове и маймуни. Клиничното значение на това не е известно Няма данни от клинични проучвания, че абакавир е хепатотоксичен. Освен това, при човека не е наблюдавана автоиндукция на метаболизма на абакавир или индукция на метаболизма на други лекарствени продукти, метаболизиращи се в черния дроб.

При прилагане на абакавир за период от две години, в сърдечната тъкан на мишки и плъхове е наблюдавана лекостепенна миокардна дегенерация. Системната експозиция е еквивалентна на 7 до 24 пъти очакваната системна експозиция при хора. Клиничното значение на тези находки не е установено.

Репродуктивна токсикология

Репродуктивни токсикологични проучвания при животни показват, че ламивудин и абакавир преминават през плацентата.

Ламивудин не показва тератогенност в проучвания с животни, но има данни за повишена ранна ембрионална смъртност при зайци при относително ниски системни експозиции, сравними с тези, които се достигат при хора. Подобен ефект не е наблюдаван при плъхове дори при много висока системна експозиция.

Абакавир проявява токсичност към развиващия се ембрион или фетус при плъхове, но не и при зайци. Това включва намалено телесно тегло на фетуса, фетален оток и увеличаване на скелетните промени/малформации, ранна вътрематочна смърт и мъртви раждания. Поради тази ембрио-фетална токсичност не могат да се направят изводи относно тератогенния потенциал на абакавир.

Проучване върху фертилноста при плъхове показва, че абакавир и ламивудин не оказват влияние върху мъжкия или женския фертилитет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

магнезиев стеарат
микрокристална целулоза
натриев нишестен гликолат

Таблетна обвивка

Опадрай Оранжево YS-1-13065-A съдържащ:
хипромелоза
титанов диоксид
макрогол 400
полисорбат 80
сънсет жълто FCF (E110)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бели непрозрачни (PVC/PVDC-алуминий/хартия) блистери, защитени от отваряне от деца, съдържащи 30 таблетки.
Групови опаковки, съдържащи 90 (3 опаковки по 30) таблетки в бели непрозрачни (PVC/PVDC-алуминий/хартия) блистери, защитени от отваряне от деца.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 декември 2004 г.
Дата на последно подновяване: 17 ноември 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР*)***

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:
- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Свръхчувствителност към абакавир

Във всяка опаковка на продукт, съдържащ абакавир, е включена сигнална карта, която пациентите трябва да носят винаги със себе си. Тя съдържа описание на симптомите на алергичната реакция и предупреждение за пациентите, че тези реакции може да са животозастрашаващи, ако лечението с продукт, съдържащ абакавир, продължи. Сигналната карта освен това предупреждава пациента, че ако лечението с продукт, съдържащ абакавир, е прекратено поради такива реакции, пациентът

никога повече не трябва да приема продукт, съдържащ абакавир, или каквото и да е друго лекарство, съдържащо абакавир, тъй като то може да доведе до животозастрашаващо понижение на кръвното налягане или смърт.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕРИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kivexa 600 mg/300 mg филмирани таблетки
абакавир/ламивудин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg абакавир (под формата на сулфат) и 300 mg ламивудин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сънсет жълто (E110), за повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Откъснете приложената сигнална карта, съдържаща важна информация за безопасността на лекарството.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ! Уведомете НЕЗАБАВНО Вашия лекар, ако считате че имате признаци на реакция на свръхчувствителност.

“Откъснете тук”

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/298/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

kivexa

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външен етикет на 90 (3 опаковки по 30 филмирани таблетки) (с Blue box), обвити с прозрачно пластмасово фолио

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kivexa 600 mg/300 mg филмирани таблетки
абакавир/ламивудин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg абакавир (под формата на сулфат) и 300 mg ламивудин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сънсет жълто (Е110), за повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка, съдържаща 90 (3 опаковки по 30) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ! Уведомете НЕЗАБАВНО Вашия лекар, ако считате че имате признаци на реакция на свръхчувствителност.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/298/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Групови опаковки по 90 (3 опаковки по 30 филмирани таблетки) – без blue box –
ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕРИТЕ
30 ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kivexa 600 mg/300 mg филмирани таблетки
абакавир/ламивудин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 600 mg абакавир (под формата на сулфат) и 300 mg ламивудин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сънсет жълто (E110), за повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
Съставна част на групова опаковка, да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Откъснете приложената сигнална карта, съдържаща важна информация за безопасността на лекарството.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ! Уведомете НЕЗАБАВНО Вашия лекар, ако считате че имате признаци на реакция на свръхчувствителност.

“Откъснете тук”

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

kivexa

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kivexa 600 mg/300 mg таблетки
абакавир/ламивудин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

СИГНАЛНА КАРТА ЗА KIVEXA ТАБЛЕТКИ

СТРАНА 1

ВАЖНО! – СИГНАЛНА КАРТА
Kivexa (абакавир /ламивудин) таблетки
Носете тази карта постоянно с Вас

Тъй като Kivexa съдържа абакавир, някои пациенти, които приемат Kivexa, може да развият реакция на свръхчувствителност (сериозна алергична реакция), която **може да бъде опасна за живота** ако се продължи лечението с Kivexa.
НЕЗАБАВНО УВЕДОМЕТЕ ВАШИЯ ЛЕКАР, за да Ви консултира дали да спрете приема на Kivexa, ако:

1) получите кожен обрив ИЛИ
2) се появят един или повече симптоми от най-малко ДВЕ от следните групи
- висока температура
- недостиг на въздух, възпалено гърло или кашлица
- гадене или повръщане, или диария, или болка в корема
- тежка умора или болка, или чувство на обща отпадналост

Ако сте спрели приема на Kivexa поради проява на такава реакция **НИКОГА НЕ ТРЯБВА ДА ПРИЕМАТЕ** Kivexa или друго лекарство, съдържащо абакавир (напр. Ziagen, Triumeq или Trizivir), тъй като **в рамките на часове** може да настъпи опасно за живота понижаване на кръвното налягане или смърт.

(вж. обратната страна на картата)

СТРАНА 2

Трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар ако мислите, че развивате реакция на свръхчувствителност към Kivexa. Напишете по-долу данните на Вашия лекуващ лекар:

Д-р: ..... Тел: .....

Ако не можете да се свържете с лекуващия лекар, незабавно потърсете друга медицинска помощ (обадете се на Бърза помощ или отидете в най-близката болница).

Обща информация за Kivexa може да получите от [тук се включва името и телефонния номер на локалната компания]

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Kivexa 600 mg/300 mg филмирани таблетки
абакавир/ламивудин
(abacavir/lamivudine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

ВАЖНО — Реакции на свръхчувствителност

Kivexa съдържа абакавир (който също е активно вещество в лекарства като **Trizivir**, **Triumeq** и **Ziagen**). Някои пациенти, които приемат абакавир, може да развият **реакция на свръхчувствителност** (сериозна алергична реакция), която може да бъде животозастрашаваща, ако те продължат да приемат продукти, съдържащи абакавир.
Трябва внимателно да прочетете цялата информация в "Реакции на свръхчувствителност" в панела на точка 4.

В опаковката на Kivexa има **сигнална карта**, която да напомня на Вас и на медицинския персонал за свръхчувствителност към абакавир. **Откъснете тази карта и я носете постоянно с Вас.**

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Kivexa и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Kivexa
3. Как да приемате Kivexa
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Kivexa
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Kivexa и за какво се използва

Kivexa се използва за лечение на ХИВ (човешки имунодефицитен вирус) инфекция при възрастни, юноши и деца с тегло най-малко 25 kg.

Kivexa съдържа две активни вещества, които се използват за лечение на ХИВ инфекция: абакавир и ламивудин. Те принадлежат към групата на антиретровирусните лекарства, наречени *нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ)*.

Kivexa не лекува напълно ХИВ инфекцията; лекарството намалява количеството на вируса във Вашия организъм и го поддържа на ниско ниво. Лекарството също увеличава броя на CD4 клетките в кръвта Ви. CD4 клетките са вид бели кръвни клетки, които са важни за подпомагането на организма в борбата с инфекцията.

Не всеки отговаря на лечението с Kivexa по един и същи начин. Вашият лекар ще проследява ефективността от лечението.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Kivexa

Не приемайте Kivexa:

- ако сте **алергични** *(свръхчувствителни)* към абакавир (или към някое друго лекарство, съдържащо абакавир – (например **Trizivir, Triumeq** или **Ziagen**), към ламивудин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)

Внимателно прочетете цялата информация относно реакциите на свръхчувствителност в точка 4.

Уведомете Вашия лекар, ако мислите, че това се отнася до Вас. **Не приемайте Kivexa.**

Обърнете специално внимание при употребата на Kivexa

При някои хора, приемащи Kivexa или друго комбинирано лечение за ХИВ, рискът от сериозни нежелани реакции е повишен. Трябва да познавате допълнителните рискови фактори:

- ако имате **умерено или тежко чернодробно заболяване**
- ако някога сте имали **чернодробно заболяване,** включително хепатит B или C (ако страдате от хепатит B, не спирайте приема на Kivexa, без да сте се посъветвали с Вашия лекар, тъй като хепатитът Ви може да се прояви отново)
- ако сте със значително **наднормено тегло** (особено ако сте жена)
- ако имате **проблеми с бъбреците**

Обсъдете с Вашия лекар преди да използвате Kivexa, ако смятате, че някое от посочените по-горе твърдения се отнася до Вас. Може да е необходимо провеждане на допълнителни прегледи, включително и на кръвни изследвания, докато приемате лекарството. **Вижте точка 4 за повече информация.**

Реакции на свръхчувствителност към абакавир

Дори пациенти, които нямат HLA-B*5701 ген, могат все пак да развият **реакция на свръхчувствителност** (тежка алергична реакция).

Прочетете внимателно цялата информация относно реакции на свръхчувствителност в точка 4 на тази листовка.

Риск от сърдечносъдови събития

Не може да се изключи вероятността абакавир да е свързан с повишен риск от настъпване на сърдечносъдови събития.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате сърдечносъдови проблеми, пушите или имате друго заболяване, което може да увеличи риска от сърдечносъдови заболявания като например високо кръвно налягане, или диабет. Не спирайте приема на Kivexa, освен ако Вашият лекар Ви посъветва да го направите.

Внимавайте за появата на важни симптоми

Някои хора, които приемат лекарства за ХИВ инфекция, развиват други заболявания, които могат да бъдат сериозни. Трябва да познавате важните признаци и симптоми, за да следите внимателно за появата им, докато приемате Kivexa.

Прочетете информацията „Други възможни нежелани реакции на комбинираната терапия за ХИВ“ в точка 4 на тази листовка.

Други лекарства и Kivexa

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали

други лекарства, включително билкови лекарства или други лекарства, които сте си купили без рецепта.

Не забравяйте да уведомите Вашия лекар или фармацевт, ако започнете да приемате ново лекарство, докато сте на лечение с Kivexa.

Следните лекарства не трябва да се приемат едновременно с Kivexa:
- Емтрицитабин за лечение на **ХИВ инфекция**
- други лекарствени продукти, съдържащи ламивудин, които се използват за лечение на **ХИВ инфекция** или **инфекция с вируса на хепатит В**
- високи дози **триметоприм/сулфаметоксазол,** антибиотик.
- кладрибин, използван за лечение на **косматоклетъчна левкемия**.

Уведомете Вашия лекар, ако сте на лечение с някое от посочените по-горе лекарства.

Някои лекарства взаимодействат с Kivexa
Такива лекарства са:

- **фенитоин,** който се използва за лечение на **епилепсия**.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате фенитоин. Може да се наложи Вашият лекар да Ви проследява, докато приемате Kivexa.

- **метадон**, който се използва като **заместител на хероина.** Абакавир повишава скоростта, с която метадона се отделя от организма. Ако приемате метадон, ще бъдете проследявани за поява на симптоми на отнемане. Може да се наложи промяна на дозата метадон, която приемате.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате метадон.

- лекарства (обикновено в течна форма), съдържащи **сорбитол и други захарни алкохоли** (като ксилитол, манитол, лактитол или малтитол), ако се приемат редовно.

Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от тези лекарства.

- **Риоцигуат**, който се използва за лечение на **високо кръвно налягане в кръвоносните съдове** (белодробните артерии), които пренасят кръв от сърцето до белите дробове. Може да се наложи Вашият лекар да Ви намали дозата на риоцигуат, тъй като абакавир може да повиши нивата на риоцигуат в кръвта.

Бременност
Kivexa не се препоръчва за приложение по време на бременност. Kivexa и подобни лекарства могат да причинят нежелани реакции при неродените бебета.
Ако по време на бременността сте приемали Kivexa, Вашият лекар може да назначи редовни кръвни изследвания, както и други диагностични изследвания, за да следи развитието на детето Ви. При деца, чиито майки са приемали НИОТ по време на бременността, ползата от защитата срещу ХИВ е по-голяма от риска от нежелани реакции.

Кърмене
Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата. Малко количество от съставките на Kivexa може също да премине в кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини
Kivexa може да причини нежелани реакции, които да засегнат Вашата способност за шофиране или работа с машини.

Обсъдете с Вашия лекар способността Ви за шофиране или работа с машини докато приемате Kivexa.

Важна информация относно някои от съставките на таблетките Kivexa
Kivexa съдържа оцветител, наречен сънсет жълто (E110), който може да причини алергични реакции при някои хора.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Kivexa

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза Kivexa за възрастни, юноши и деца с тегло 25 kg или повече е една таблетка веднъж дневно.

Поглъщайте таблетките цели, с малко вода. Kivexa може да се приема със или без храна.

Поддържайте постоянна връзка с Вашия лекар
Kivexa помага за контролиране на Вашето заболяване. Трябва да продължите да приемате лекарството всеки ден, за да не позволите на заболяването Ви да се влоши. Все още може да развиете други инфекции или заболявания, свързани с ХИВ инфекцията.

Поддържайте контакт с Вашия лекар и не спирайте приема на Kivexa без консултация с лекаря.

Ако сте приели повече от необходимата доза Kivexa
Ако по случайност сте приели повече от необходимата доза Kivexa, уведомете Вашия лекар или фармацевт или се обадете на Бърза помощ за допълнителен съвет.

Ако сте пропуснали да приемете Kivexa
Ако пропуснете да приемете доза от лекарството, приемете я веднага след като си спомните. След това продължете Вашето лечение както преди. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Важно е да приемате Kivexa редовно, тъй като нередовният прием на лекарството повишава вероятността за развитие на реакция на свръхчувствителност.

Ако сте спрели приема на Kivexa
Ако сте спрели приема на Kivexa поради някаква причина — особено ако мислите, че имате нежелани реакции или поради друго заболяване:

Консултирайте се с Вашия лекар преди да възобновите приема на лекарството. Вашият лекар ще провери дали симптомите Ви са свързани с реакция на свръхчувствителност и ако реши, че са, **ще Ви каже никога повече да не приемате Kivexa или което и да е друго лекарство, съдържащо абакавир (като Trizivir, Triumeq или Ziagen).** Важно е да следвате този съвет.

Ако Вашият лекар Ви посъветва да възобновите приема на Kivexa, може да се наложи да приемете първите дози на такова място, където ще можете да получите незабавна медицинска помощ, ако имате нужда от такава.

4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При лечение на ХИВ инфекция, не винаги може да се определи дали определен симптом е нежелана реакция, свързана с употребата на Kivexa или други лекарства, които приемате по същото време, или е проява на ХИВ болестта. **Затова е много важно да уведомявате Вашия лекар за всички промени в здравословното Ви състояние.**

Дори пациенти, които нямат ген HLA-B*5701, могат да развият **реакция на свръхчувствителност** (тежка алергична реакция), която е описана в тази листовка в раздела „Реакции на свръхчувствителност“.

Много е важно, да прочетете и да разберете информацията за тази сериозна реакция.

Освен нежеланите реакции от приема на Kivexa, изброени по-долу, по време на комбинирана терапия за ХИВ могат да се развият и други състояния.

Важно е да прочетете информацията в частта „Други възможни нежелани реакции на комбинираната терапия за ХИВ“ в тази листовка.

Реакции на свръхчувствителност

Kivexa съдържа **абакавир** (което е активното вещество и в лекарствата **Trizivir**, **Triumeq** и **Ziagen**). Абакавир може да причини тежка алергична реакция, известна като реакция на свръхчувствителност. Тези реакции на свръхчувствителност са наблюдавани по-често при хора, приемащи лекарства, които съдържат абакавир.

Кой получава тези реакции?
Всеки, който приема Kivexa, може да развие реакция на свръхчувствителност към абакавир, която може да е животозастрашаваща, ако се продължи приемът на Kivexa.

Вероятността да развиете тази реакция е по-голяма, ако имате ген, наречен **HLA-B*5701** (но може да развиете реакция и без да имате този ген). Преди да започнете да приемате Kivexa, трябва да Ви бъде направено изследване за този ген. **Ако знаете, че имате този ген, уведомете Вашия лекар, преди да започнете приема на Kivexa.**

В клинично проучване около 3 до 4 на всеки 100 пациенти, лекувани с абакавир, които не са имали ген HLA-B*5701, са развили реакция на свръхчувствителност.

Какви са симптомите?
Най-честите симптоми са:
- **треска** (висока температура) и **кожен обрив**.

Други чести симптоми са:
- гадене, повръщане, диария, коремна (стомашна) болка, тежка умора.

Други симптоми включват:
Болки в ставите или мускулите, подуване на шията, задух, възпалено гърло, кашлица, пристъпи на главоболие, възпаление на окото (конюнктивит), язви в устата, понижено кръвно налягане, изтръпване или мравучкане на ръцете или краката.

Кога се развиват тези реакции?

Реакциите на свръхчувствителност могат да се появят по всяко време, докато приемате Kivexa, но най-често се появяват през първите 6 седмици от лечението.

Незабавно се свържете с Вашия лекар:
1 ако получите кожен обрив ИЛИ
2 ако получите симптоми от най-малко 2 от следните групи:
- втрисане
- задух, възпалено гърло или кашлица
- гадене или повръщане, диария или коремна болка
- тежка умора или болки, или общо неразположение.

Вашият лекар може да Ви препоръча да спрете приема на Kivexa.

Ако сте спрели приема на Kivexa

Ако сте спрели приема на Kivexa поради реакция на свръхчувствителност, **НИКОГА ОТНОВО не трябва да приемате Kivexa или друго лекарство, което съдържа абакавир (напр. Trizivir**, **Triumeq или Ziagen)**. Ако го направите, в рамките на часове може да настъпи опасно спадане на кръвното Ви налягане, което да доведе до смърт.

Ако сте спрели приема на Kivexa поради някаква причина - особено ако мислите, че развивате

нежелани реакции или защото имате друго заболяване:

Консултирайте се с Вашия лекар, преди да започнете да приемате лекарството отново. Вашият лекар ще прецени дали симптомите се дължат на реакция на свръхчувствителност. Ако лекарят сметне, че те може да са свързани, **ще Ви каже никога повече да не приемате Kivexa или друго лекарство, съдържащо абакавир (напр. Trizivir**, **Triumeq или Ziagen)**. Важно е да следвате този съвет.

Понякога реакции на свръхчувствителност се развиват при хора, които отново започват прием на лекарства, съдържащи абакавир и които са имали само един симптом от сигналната карта, преди да спрат лечението.

Много рядко пациенти, които в миналото са приемали лекарства, съдържащи абакавир, без никакви симптоми на свръхчувствителност, развиват реакция на свръхчувствителност, когато започнат отново да приемат тези лекарства.

Ако Вашият лекар Ви посъветва, че може отново да започнете приема на Kivexa, може да се наложи да приемате Вашите първи дози на място, където ще имате бърз достъп до медицински грижи при нужда.

Ако сте свръхчувствителни към Kivexa, върнете всички неизползвани таблетки Kivexa за безопасно изхвърляне. Попитайте Вашия лекар или фармацевт за съвет.

Опаковката на Kivexa включва **сигнална карта**, която да напомня на Вас и на медицинския персонал за реакциите на свръхчувствителност. **Откъснете тази карта и винаги я носете с Вас.**

Чести нежелани реакции
Такива, които могат да се наблюдават при **до 1 на 10** пациенти:

- реакция на свръхчувствителност
- главоболие
- повръщане
- гадене
- диария
- стомашни болки
- загуба на апетит
- уморяемост, липса на енергия
- треска (повишена температура)
- общо чувство за отпадналост
- трудно заспиване *(безсъние)*
- мускулна болка и дискомфорт
- ставна болка
- кашлица
- раздразнен нос или хрема
- кожен обрив
- косопад

Нечести нежелани реакции
Такива, които могат да засегнат **до 1 на 100** пациенти и да се проявят при изследвания на кръвта:

- нисък брой на червените кръвни клетки *(анемия)* или нисък брой на белите кръвни клетки *(неутропения)*
- повишаване нивото на чернодробните ензими
- понижаване на броя на клетките, свързани със съсирването на кръвта

(*тромбоцитопения*).

Редки нежелани реакции
Такива, които могат да засегнат **до 1 на 1 000** пациенти:

- чернодробни увреждания като жълтеница, увеличен черен дроб, увеличаване на мазнините в черния дроб, възпаление *(хепатит)*
- възпаление на панкреаса *(панкреатит)*
- разкъсване на мускулна тъкан.

Редки нежелани реакции, които могат да се проявят при изследвания на кръвта са:

- повишаване на нивото на ензим, наречен *амилаза*.

Много редки нежелани реакции
Такива, които могат да засегнат **до 1 на 10 000** пациенти:

- изтръпване по кожата (мравучкане)
- чувство на слабост в крайниците
- кожен обрив, който може да има мехурчета и да изглежда като малки мишени (тъмно петно в центъра, заобиколено от по-светла област с тъмен пръстен около нея) *(erythema multiforme)*
- широкоразпространен обрив с мехури и белене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи *(синдром на Stevens–Johnson)*, както и по-тежка форма на този обрив, при която има белене на повече от 30% от кожата на тялото *(токсична епидермална некролиза)*
- лактатна ацидоза (повишено количество млечна киселина в кръвта).

Незабавно се свържете с лекаря, ако забележите някой от тези симптоми.

Много редки нежелани реакции, които могат да се наблюдават в кръвни тестове, са:

- неспособност на костния мозък да произвежда нови червени кръвни клетки *(чиста аплазия на червения кръвен ред)*.

Ако развиете нежелани реакции

Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или обезпокоителна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции.

Други възможни нежелани реакции на комбинираната терапия за ХИВ

Комбинирана терапия, като тази с Kivexa, може да доведе до развитието на други заболявания по време на лечението на ХИВ.

Симптоми на инфекция и възпаление

Стари инфекции могат да се появят отново

Хората с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) имат отслабена имунна система и при тях вероятността за развитие на сериозни инфекции (*опортюнистични инфекции*) е по-голяма. Тези инфекции може да бъдат „тихи" и да не се откриват от слабата имунна система преди започване на лечение. След започване на лечение, имунната система се засилва и може да атакува инфекциите, което може да причини симптоми на инфекция или възпаление. Симптомите обикновено включват **треска** и някои от следните симптоми:

- главоболие

- болка в стомаха
- затруднено дишане

В редки случаи, тъй като имунната система се засилва, тя може да атакува здрава тъкан в организма (*автоимунни нарушения*). Симптомите на автоимунните нарушения могат да се развият много месеци след започване на приема на лекарство за лечение на ХИВ инфекция. Симптомите могат да включват:

- палпитации (ускорен или неравномерен пулс) или тремор
- хиперактивност (прекомерно безпокойство и движение)
- слабост, започваща в ръцете и краката и разпространяваща се по цялото тяло.

Ако получите симптоми на инфекция и възпаление или ако забележите някои от симптомите, изброени по-горе:

Незабавно уведомете Вашия лекар. Не приемайте други лекарства за инфекцията, без Вашият лекар да Ви е посъветвал за това.

Може да имате проблеми с костите
При някои хора на комбинирана терапия за ХИВ се развива състояние, наречено *остеонекроза*. При това състояние част от костната тъкан умира поради намаляване на кръвоснабдяването на костта. Вероятността пациентите да развият това състояние е по-голяма:
- ако са били на комбинирана терапия за продължителен период от време
- ако приемат също противовъзпалителни лекарства, наречени кортикостероиди
- ако консумират алкохол
- ако имунната им система е много слаба
- ако са с наднормено тегло.

Признаци на остеонекроза са:
- скованост на ставите
- болка (особено в бедрата, коляното или рамото)
- трудност в движенията.

Ако забележите появата на някой от тези симптоми:
Уведомете Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Kivexa

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от месеца.

Да не се съхранява над 30°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Kivexa
Активните вещества във всяка филмирана таблетка Kivexa са 600 mg абакавир (под формата на сулфат) и 300 mg ламивудин.

Другите съставки в ядрото на таблетката са микрокристална целулоза, натриев нишестен гликолат и магнезиев стеарат. Обвивката на таблетката съдържа Опадрай Оранжево YS-1-13065-A, съдържащ хипромелоза, титанов диоксид, макрогол 400, полисорбат 80 и сънсет жълто FCF (E110).

Как изглежда Kivexa и какво съдържа опаковката
Kivexa филмирани таблетки са с гравиран надпис ‘GS FC2’ от едната страна. Таблетките са оранжеви, оформени като капсула, и се предлагат в блистери, съдържащи 30 таблетки, и в групови опаковки, съдържащи 90 (3 x 30) таблетки в блистери.

Притежател на разрешението за употреба
ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Нидерландия

Производител

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

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

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

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

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

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

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

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

Eesti
ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

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

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

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

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

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

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

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

Portugal
VIIV HIV 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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu