

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kivexa 600 mg/300 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 600 mg abakawiru (w postaci siarczanu) i 300 mg lamiwudyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletka 600 mg/300 mg zawiera 1,7 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E110) i 2,31 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Pomarańczowe tabletki powlekane w kształcie kapsulek, z wytłoczonym napisem GS FC2 po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Kivexa jest wskazany w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) u dorosłych, młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 25 kg (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Przed rozpoczęciem leczenia abakawirem powinno się przeprowadzić badanie obecności alleli HLA-B*5701 u każdego pacjenta zakażonego HIV, niezależnie od pochodzenia rasowego (patrz punkt 4.4). Abakawiru nie należy stosować u pacjentów, o których wiadomo, że są nosicielami alleli HLA-B*5701.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna być zlecana przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów zakażonych wirusem HIV.

Dawkowanie

Dorośli, młodzież i dzieci o masie ciała co najmniej 25 kg

Zalecana dawka produktu Kivexa to jedna tabletka raz na dobę.

Dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg

Produktu Kivexa nie należy stosować u dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg, ponieważ tabletka zawiera ustaloną dawkę, która nie może być zmniejszona.

Kivexa jest produktem złożonym i nie należy go przepisywać pacjentom, u których jest konieczne dostosowywanie dawek poszczególnych składników. Dostępne są oddzielne produkty abakawiru lub lamiwudyny w przypadku konieczności przerwania leczenia lub dostosowania dawki jednej z substancji czynnych. W takim przypadku lekarz powinien zapoznać się z dostępną oddzielną informacją o każdym

z leków.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie są obecnie dostępne dane dotyczące farmakokinetyki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Ze względu na związane z wiekiem zmiany, takie jak osłabienie czynności nerek oraz zmiany parametrów hematologicznych, w tej grupie wiekowej zaleca się stosowanie produktu ze szczególną ostrożnością.

Zaburzenia czynności nerek

Produkt Kivexa nie jest zalecany do leczenia pacjentów z klirensiem kreatyniny <30 ml/min (patrz punkt 5.2). Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Jednakże, ekspozycja na lamiwudynę jest znacząco zwiększona u pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie. Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego produkt Kivexa nie jest zalecany do czasu przeprowadzenia właściwej oceny. U pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (5-6 punktów w skali Child-Pugh) zalecana jest ścisła kontrola, obejmująca, jeżeli to możliwe, kontrolę stężenia abakawiru w osoczu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Kivexa u dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg.

Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne

Produkt Kivexa można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Patrz punkty 4.4 i 4.8.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W tym rozdziale uwzględnione zostały specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania abakawiru i lamiwudyny. Nie ma dodatkowych środków ostrożności, ani ostrzeżeń specjalnych dotyczących produktu Kivexa.

Reakcje nadwrażliwości (patrz także punkt 4.8)

Stosowanie abakawiru związane jest z ryzykiem reakcji nadwrażliwości (ang. hypersensitivity reactions, HSR) (patrz punkt 4.8) charakteryzujących się wystąpieniem gorączki i (lub) wysypki oraz innych objawów wskazujących na zmiany wielonarządowe. Obserwowano reakcje nadwrażliwości po zastosowaniu abakawiru, niektóre z nich były zagrażające życiu, a w rzadkich przypadkach zakończyły się zgonem, kiedy nie wdrożono odpowiedniego postępowania.

Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na abakawir jest duże u pacjentów z dodatnim wynikiem badania obecności alleli HLA-B*5701. Jednakże, reakcje nadwrażliwości na abakawir były zgłaszane z mniejszą częstością u pacjentów, którzy nie są nosicielami tych alleli.

Z tego względu należy przestrzegać następujących zaleceń:

- Status nosicielstwa HLA-B*5701 musi zawsze być udokumentowany przed rozpoczęciem leczenia.
- Nigdy nie należy rozpoczynać leczenia produktem Kivexa u pacjentów, u których występuje HLA-B*5701, ani u pacjentów, u których nie występuje HLA-B*5701 i u których podejrzewano wystąpienie reakcji nadwrażliwości na abakawir podczas wcześniejszego stosowania schematu leczenia zawierającego abakawir (np. Ziagen, Trizivir, Triumeq).
- **Należy natychmiast przerwać leczenie produktem Kivexa**, nawet u pacjentów bez alleli HLA-B*5701, jeśli podejrzewa się wystąpienie reakcji nadwrażliwości. Opóźnienie przerywania leczenia produktem Kivexa po wystąpieniu nadwrażliwości może prowadzić do wystąpienia zagrażającej życiu reakcji.
- Po przerwaniu leczenia produktem Kivexa z powodu podejrzenia reakcji nadwrażliwości, **pacjent nie może już nigdy przyjmować produktu Kivexa ani innych produktów leczniczych zawierających abakawir** (np. Ziagen, Trizivir, Triumeq).
- Ponowne rozpoczęcie stosowania produktów zawierających abakawir po podejrzeniu wystąpienia reakcji nadwrażliwości na abakawir może spowodować szybki nawrót objawów w ciągu kilku godzin. Nawrót jest zwykle cięższy niż reakcja początkowa i może wystąpić zagrażające życiu obniżenie ciśnienia tętniczego oraz zgon.
- Aby uniknąć ponownego podania abakawiru, pacjentów, u których podejrzewano wystąpienie reakcji nadwrażliwości, należy poinstruować, aby usunęły pozostałe tabletki produktu Kivexa.
- **Opis kliniczny reakcji nadwrażliwości na abakawir**

Reakcje nadwrażliwości na abakawir dobrze scharakteryzowano podczas badań klinicznych oraz w okresie obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu. Objawy zwykle występowały w ciągu pierwszych sześciu tygodni (mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 11 dni) od rozpoczęcia leczenia abakawirem, **choć reakcje te mogą wystąpić w dowolnym czasie w trakcie leczenia.**

Niemal wszystkie reakcje nadwrażliwości na abakawir obejmują gorączkę i (lub) wysypkę. Inne objawy przedmiotowe i podmiotowe, które obserwowano w przebiegu reakcji nadwrażliwości na abakawir, są opisane szczegółowo w punkcie 4.8 (Opis wybranych działań niepożądanych); są to między innymi objawy ze strony układu oddechowego i objawy żołądkowo-jelitowe. Istotne jest, że takie objawy **mogą prowadzić do błędnego rozpoznania reakcji nadwrażliwości jako choroby układu oddechowego (zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła) lub jako zapalenia żołądka i jelit.**

Objawy dotyczące reakcji nadwrażliwości nasilają się podczas trwania leczenia i mogą zagrażać życiu. Objawy zwykle ustępują po odstawieniu abakawiru.

Rzadko, u pacjentów, którzy przegrali leczenie abakawirem z przyczyn innych niż objawy reakcji nadwrażliwości, występowały również zagrażające życiu reakcje w ciągu kilku godzin po ponownym rozpoczęciu leczenia abakawirem (patrz punkt 4.8, Opis wybranych działań niepożądanych). Ponowne rozpoczęcie podawania abakawiru u tych pacjentów powinno odbywać się w warunkach, gdzie pomoc medyczna jest łatwo dostępna.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być po części związane z opanowywaniem choroby i ze stylem życia. W niektórych przypadkach można wykazać, że stężenie lipidów zmienia się w następstwie leczenia, jednak brak przekonujących dowodów na związek pomiędzy zwiększeniem masy ciała i jakąkolwiek określoną terapią. W celu właściwego monitorowania stężeń lipidów i glukozy we krwi, należy postępować zgodnie z przyjętymi wytycznymi odnośnie leczenia zakażeń HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zapalenie trzustki

Notowano przypadki zapalenia trzustki, jednak związek przyczynowy z lamiwudyną lub abakawirem nie jest jasny.

Ryzyko niepowodzenia wirusologicznego

- Leczenie trzema nukleozydami: notowano duży stopień nieskuteczności wirusologicznej i nagłej oporności we wczesnym stadium, kiedy abakawir z lamiwudyną był podawany raz na dobę w skojarzeniu z fumanem dizoproksylu tenofowiru.
- Ryzyko niepowodzenia wirusologicznego podczas stosowania produktu Kivexa mogłoby być większe niż w przypadku stosowania innych opcji leczenia (patrz punkt 5.1).

Choroby wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Kivexa u pacjentów z istotnymi chorobami wątroby. Nie zaleca się stosowania produktu Kivexa u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów z uprzednio występującymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, częściej występują nieprawidłowości w testach czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i należy ich kontrolować według przyjętych standardów. Jeżeli są dowody nasilenia choroby wątroby u tych pacjentów, należy koniecznie rozważyć przerwanie bądź zakończenie leczenia.

Pacjenci z jednoczesnym przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, poddawanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się zgonem reakcji niepożądanych ze strony wątroby. Jeżeli jednocześnie stosowane są leki przeciwwirusowe w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów.

Jeżeli lamiwudyna jest stosowana jednocześnie w leczeniu zakażenia wirusem HIV i wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), dodatkowe informacje dotyczące stosowania lamiwudyny w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B można znaleźć w Charakterystykach Produktów Leczniczych produktów zawierających lamiwudynę, które są wskazane w leczeniu HBV.

Jeżeli leczenie produktem Kivexa pacjentów jednocześnie zakażonych HBV zostanie przerwane, zaleca się okresową kontrolę zarówno testów czynności wątroby, jak i markerów replikacji wirusa HBV, ponieważ odstawienie lamiwudyny może powodować ostre nasilenie objawów zapalenia wątroby (patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych produktów zawierających lamiwudynę, które są wskazane w leczeniu HBV).

Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny.

Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększone stężenie lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanej etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwwretrowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki na dziecko.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwwretrowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (często określane jako PCP). Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w sytuacji poprawy czynności układu immunologicznego pacjenta (reaktywacji immunologicznej); jednakże czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i takie zdarzenia mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwwretrowirusowemu (CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zakażenia oportunistyczne

Pacjentów należy pouczyć o tym, że ani Kivexa, ani żaden inny lek przeciwwretrowirusowy nie powoduje wyleczenia z zakażenia wirusem HIV, oraz że mogą w dalszym ciągu rozwijać się u nich zakażenia oportunistyczne i inne powikłania zakażenia wirusem HIV. Dlatego też pacjenci ci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją lekarzy doświadczonych w leczeniu chorób związanych z zakażeniem HIV.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Mimo że dostępne dane z badań klinicznych i obserwacyjnych abakawiru wykazują niespójne wyniki, kilka badań sugeruje zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (zwłaszcza zawału mięśnia sercowego) u pacjentów leczonych abakawirem. W związku z tym, przepisując produkt Kivexa, należy podjąć działania w celu zminimalizowania wszystkich czynników ryzyka, których modyfikacja jest możliwa (tj. palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego i hiperlipidemii).

Ponadto w przypadku leczenia pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, należy rozważyć alternatywne opcje leczenia w stosunku do schematu leczenia zawierającego abakawir.

Podawanie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z klirens kreatyniny od 30 do 49 ml/min, przyjmujących produkt Kivexa, może wystąpić od 1,6 do 3,3-krotnie zwiększona ekspozycja (AUC) na lamiwudynę w porównaniu do pacjentów z klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa, pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych badań porównujących stosowanie produktu Kivexa i jego poszczególnych składników oddzielnie u pacjentów z klirens kreatyniny od 30 do 49 ml/min, u których dostosowano dawkę lamiwudyny. Podczas pierwotnych badań rejestracyjnych lamiwudyny skojarzonej z zydowudyną, zwiększona ekspozycja na lamiwudynę była powiązana z większym odsetkiem toksycznego wpływu na krew (neutropenią i niedokrwistością), chociaż przerwanie leczenia spowodowane neutropenią lub niedokrwistością miało miejsce u <1% pacjentów. Mogą wystąpić inne działania niepożądane związane z lamiwudyną (takie jak zaburzenia żołądkowo-jelitowe i zaburzenia czynności wątroby).

Pacjentów przyjmujących produkt Kivexa, u których klirens kreatyniny utrzymuje się na poziomie 30-49 ml/min, należy monitorować w celu wykrycia działań niepożądanych związanych z lamiwudyną, zwłaszcza toksycznego wpływu na krew. W przypadku wystąpienia bądź nasilenia objawów neutropenii lub niedokrwistości, wskazane jest dostosowanie dawki lamiwudyny, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami, co nie jest możliwe przy zastosowaniu produktu Kivexa. Należy przerwać stosowanie produktu Kivexa i ustalić schemat leczenia opierając się o jego poszczególne składniki.

Interakcje z lekami

Produktu leczniczego Kivexa nie należy stosować z innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę, ani z produktami leczniczymi zawierającymi emtrycyabinę.

Skojarzone stosowanie lamiwudyny i kladrybiny nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Kivexa zawiera barwnik azowy – żółcień pomarańczową, który może powodować reakcje alergiczne.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt Kivexa zawiera abakawir i lamiwudynę, dlatego podczas jego stosowania mogą wystąpić wszelkiego rodzaju interakcje typowe dla tych substancji. Badania kliniczne nie wykazały istotnych klinicznie interakcji pomiędzy abakawirem i lamiwudyną.

Abakawir jest metabolizowany przez enzymy glukuronylotransferazy UDP (UGT - UDP-glucuronyltransferase) oraz przez dehydrogenazę alkoholową; jednoczesne podawanie środków wzmagających lub hamujących enzymy UGT lub ze związkami eliminowanymi przez dehydrogenazę alkoholową może zmieniać narażenie na abakawir. Lamiwudyna jest usuwana z organizmu przez nerki. Aktywne wydzielanie lamiwudyny do moczu w nerkach odbywa się pod wpływem nośników kationów organicznych (OCTs - organic cation transporters); jednoczesne podawanie lamiwudyny z inhibitorami OCT może zwiększać narażenie na lamiwudynę.

Abakawir i lamiwudyna nie są znacząco metabolizowane z udziałem enzymów cytochromu P450 (takich jak CYP 3A4, CYP 2C9 i CYP 2D6), ani nie mogą pobudzać tego układu enzymów. Lamiwudyna nie hamuje enzymów cytochromu P450. Abakawir wykazuje ograniczone możliwości hamowania procesów metabolicznych z udziałem enzymu CYP 3A4. Badania *in vitro* wykazały, że abakawir nie hamuje enzymów CYP 2C9 ani CYP 2D6 oraz że może hamować cytochrom P450 1A1 (CYP 1A1). Dlatego też jest małe potencjalne ryzyko interakcji z przeciwretrowirusowymi

inhibitorami proteazy, nienukleozydami i innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie z udziałem enzymów P450.

Produktu Kivexa nie należy przyjmować jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę (patrz punkt 4.4).

Poniższa lista interakcji nie może być uznana za wyczerpującą, ale jest reprezentatywna dla badanych grup leków.

Leki wg grupy terapeutycznej	Interakcja Zmiany średnich geometrycznych (%) (Możliwy mechanizm)	Zalecenia dotyczące podawania skojarzonego
LEKI PRZECIWRETROWIRUSOWE		
Dydanozyna i abakawir	Nie badano interakcji.	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
Dydanozyna i lamiwudyna	Nie badano interakcji.	
Zydowudyna i abakawir	Nie badano interakcji.	
Zydowudyna i lamiwudyna Zydowudyna: 300 mg w dawce pojedynczej Lamiwudyna: 150 mg w dawce pojedynczej	Lamiwudyna: AUC ↔ Zydowudyna: AUC ↔	
Emtrycytabina i lamiwudyna	Nie badano interakcji.	Ze względu na podobieństwa, produktu Kivexa nie należy stosować jednocześnie z innymi analogami cytydyny, takimi jak emtrycytabina.
LEKI PRZECIWZAKAŹNE		
Trimetoprim z sulfametoksazolem (ko-trimoksazol) i abakawir	Nie badano interakcji.	Nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu Kivexa.
Trimetoprim + sulfametoksazol (ko-trimoksazol) i lamiwudyna (160 mg + 800 mg raz na dobę przez 5 dni i 300 mg w dawce pojedynczej)	Lamiwudyna: AUC ↑40% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoksazol : AUC ↔ (hamowanie aktywności nośników kationów organicznych)	Jeśli wskazane jest jednoczesne stosowanie ko-trimoksazolu, należy obserwować u pacjenta objawy kliniczne. Stosowanie dużych dawek trimetoprimu z sulfametoksazolem w leczeniu zapalenia płuc wywołanego <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) oraz toksoplazmozy nie zostało zbadane, więc należy go unikać.
LEKI PRZECIWPRĄTKOWE		
Ryfampicyna i abakawir	Nie badano interakcji. Możliwe nieznaczne zwiększenie stężenia abakawiru w osoczu w wyniku indukcji UGT.	Brak wystarczających danych do sformułowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawki.
Ryfampicyna i lamiwudyna	Nie badano interakcji.	

Leki wg grupy terapeutycznej	Interakcja Zmiany średnich geometrycznych (%) (Możliwy mechanizm)	Zalecenia dotyczące podawania skojarzonego
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Fenobarbital i abakawir	Nie badano interakcji. Możliwe nieznaczne zmniejszenie stężenia abakawiru w osoczu, w wyniku indukcji UGT.	Brak wystarczających danych do sformułowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawki.
Fenobarbital i lamiwudyna	Nie badano interakcji.	
Fenytoina i abakawir	Nie badano interakcji. Możliwe nieznaczne zmniejszenie stężenia abakawiru w osoczu, indukcji wyniku UGT.	Brak wystarczających danych do sformułowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawki. Należy obserwować stężenie fenytoiny.
Fenytoina i lamiwudyna	Nie badano interakcji leków.	
LEKI PRZECIWHISTAMINOWE (ANTAGONIŚCI RECEPTORA HISTAMINOWEGO H ₂)		
Ranitydyna i abakawir	Nie badano interakcji.	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
Ranitydyna i lamiwudyna	Nie badano interakcji. Klinicznie znaczące interakcje mało prawdopodobne. Ranitydyna tylko częściowo eliminowana przez nerkowy układ nośników kationów organicznych.	
Cymetydyna i abakawir	Nie badano interakcji.	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
Cymetydyna i lamiwudyna	Nie badano interakcji. Klinicznie znaczące interakcje mało prawdopodobne. Cymetydyna tylko częściowo eliminowana przez nerkowy układ nośników kationów organicznych.	
LEKI CYTOTOKSYCZNE		
Kladrybina i lamiwudyna	Nie badano interakcji. <i>In vitro</i> lamiwudyna hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację kladrybiny, co w warunkach klinicznych może prowadzić do utraty skuteczności kladrybiny	Dlatego jednoczesne stosowanie lamiwudyny z kladrybiną nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

	stosowanej w skojarzeniu. Także niektóre objawy kliniczne potwierdzają możliwość występowania interakcji lamiwudyny z kladrybiną.	
OPIOIDY		
Metadon i abakawir (40 do 90 mg raz na dobę przez 14 dni i 600 mg w dawce pojedynczej, następnie 600 mg dwa razy na dobę przez 14 dni)	Abakawir: AUC $\leftrightarrow$ $C_{\max}$ $\downarrow$ 35% Metadon: CL/F $\uparrow$ 22%	Nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu Kivexa. U większości pacjentów, konieczność modyfikacji dawki metadonu mało prawdopodobna; niekiedy może być konieczne ponowne dobranie dawki metadonu.
Metadon i lamiwudyna	Nie badano interakcji.	

RETINOIDY		
Retinoidy (np. izotretynoina) i abakawir	Nie badano interakcji. Możliwe interakcje wynikające ze wspólnej drogi eliminacji przez dehydrogenazę alkoholową.	Brak wystarczających danych do sformułowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawki.
Retinoidy (np. izotretynoina) i lamiwudyna Brak badań dotyczących interakcji.	Nie badano interakcji.	

RÓŻNE		
Etanol i abakawir (0,7 g/kg mc. w dawce pojedynczej i 600 mg w dawce pojedynczej)	Abakawir: AUC $\uparrow$ 41% Etanol: AUC $\leftrightarrow$ (hamowanie dehydrogenazy alkoholowej)	Nie ma konieczności modyfikacji dawki.
Etanol i lamiwudyna	Nie badano interakcji.	
Roztwór sorbitolu (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) / lamiwudyna	Pojedyncza dawka lamiwudyny w postaci roztworu doustnego 300 mg Lamiwudyna: AUC $\downarrow$ 14%; 32%; 36% $C_{\max}$ $\downarrow$ 28%; 52%, 55%.	Jeśli to możliwe, należy unikać długotrwałego skojarzonego stosowania produktu Kivexa z produktami leczniczymi zawierającymi sorbitol lub inne osmotycznie działające poliole lub alkohole cukrowe (np. ksylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Należy rozważyć częstsze oznaczanie miana HIV-1, w sytuacjach, gdy nie można uniknąć długotrwałego podawania

		skojarzonego.
Riocyguat i abakawir	Riocyguat ↑ W warunkach <i>in vitro</i> abakawir hamuje enzym CYP 1A1. Jednoczesne podanie pojedynczej dawki riocyguatu (0,5 mg) pacjentom zakażonym HIV, przyjmującym w skojarzeniu abakawir, dolutegrawir i lamiwudynę (w dawce 600 mg/50 mg/300 mg raz na dobę), powodowało około 3-krotne zwiększenie $AUC_{(0-\infty)}$ riocyguatu, w porównaniu do historycznych wartości $AUC_{(0-\infty)}$ riocyguatu, zgłaszanych u osób zdrowych.	Może być konieczne zmniejszenie dawki riocyguatu. W celu sprawdzenia zaleceń dotyczących dawkowania riocyguatu, należy zapoznać się informacją o tym leku.

Skróty: ↑ = zwiększenie; ↓ = zmniejszenie; ↔ = brak znaczącej zmiany; AUC = pole pod krzywą stężenia do czasu; C_{max} = stężenie maksymalne; CL/F = klirens po podaniu doustnym

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Co do zasady, w przypadku decyzji o zastosowaniu leków przeciwretrowirusowych w leczeniu zakażenia HIV u kobiet w ciąży i w rezultacie zmniejszenia ryzyka przeniesienia wirusa HIV na noworodka, należy brać pod uwagę dane uzyskane w badaniach na zwierzętach oraz dane kliniczne uzyskane u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach z zastosowaniem abakawiru wykazano toksyczne działanie na rozwijające się zarodki i płody u szczurów, ale nie u królików. W badaniach na zwierzętach z zastosowaniem lamiwudyny wykazano zwiększenie częstości wczesnych śmierci zarodków u królików, ale nie u szczurów (patrz punkt 5.3). Substancje czynne produktu Kivexa mogą hamować replikację DNA komórkowego, a abakawir wykazywał działanie rakotwórcze w modelach zwierzęcych (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. U ludzi wykazano przenikanie abakawiru i lamiwudyny przez łożysko.

U kobiet w ciąży leczonych abakawirem, w tym u ponad 800, u których stosowano abakawir w pierwszym trymestrze ciąży i u ponad tysiąca, u których stosowano abakawir w drugim i trzecim trymestrze, nie wykazano wpływu na występowanie wad rozwojowych u płodu ani toksyczności dla płodu/novorodka. U kobiet w ciąży, u których stosowano lamiwudynę, w tym u ponad 1000 w pierwszym trymestrze ciąży i u ponad 1000 w drugim i trzecim trymestrze, nie wykazano wpływu na występowanie wad rozwojowych u płodu ani toksyczności dla płodu/novorodka. Nie ma danych dotyczących stosowania produktu Kivexa w czasie ciąży, ale z powyższych danych wynika, że ryzyko wpływu na występowanie wad rozwojowych płodu u ludzi jest znikome.

U pacjentek jednocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby, leczonych produktem leczniczym zawierającym lamiwudynę, takim jak produkt Kivexa, które w trakcie leczenia zaszły w ciążę, należy rozważyć możliwość nawrotu zapalenia wątroby po przerwaniu stosowania lamiwudyny.

Zaburzenia mitochondrialne

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Abakawir i jego metabolity przenikają do mleka samic szczurów. Abakawir przenika również do mleka u ludzi.

Na podstawie danych od ponad 200 par matka-dziecko leczonych z powodu HIV, stężenia lamiwudyny w surowicy niemowląt karmionych piersią przez matki leczone z powodu HIV są bardzo małe (<4% stężenia w surowicy matki) i stopniowo zmniejszają się do poziomów niewykrywalnych, kiedy dzieci karmione piersią osiągają wiek 24 tygodni. Nie ma danych na temat bezpieczeństwa stosowania abakawiru i lamiwudyny u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy.

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV.

Płodność

W badaniach prowadzonych na zwierzętach wykazano, że ani abakawir, ani lamiwudyna nie mają wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas podejmowania decyzji o prowadzeniu pojazdów i obsługiwanie maszyn należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta oraz możliwe działania niepożądane produktu Kivexa.

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane odnotowane dla produktu Kivexa były zgodne ze znanymi profilami bezpieczeństwa stosowania abakawiru i lamiwudyny podawanych w postaci oddzielnych produktów. W przypadku wielu z nich nie ma całkowitej pewności co do tego, czy były związane z substancjami czynnymi, z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w terapii zakażenia wirusem HIV, czy też są one wynikiem przebiegu samego procesu chorobowego.

Wiele z reakcji niepożądanych wymienionych w tabeli poniżej występuje często (nudności, wymioty, biegunka, gorączka, letarg, wysypka) u pacjentów nadwrażliwych na abakawir. Z tego powodu pacjentów z jakimkolwiek z tych objawów należy dokładnie zbadać, czy nie występuje u nich reakcja nadwrażliwości (patrz punkt 4.4). Bardzo rzadko stwierdzano przypadki rumienia wielopostaciowego, zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej martwicy naskórka u pacjentów, u których nie można było wykluczyć reakcji nadwrażliwości na abakawir. W takich przypadkach produkty lecznicze zawierające abakawir należy trwale odstawić.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane uznane za mające co najmniej możliwy związek z przyjmowaniem abakawiru lub lamiwudyny są wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do <1/10), niezbyt często (>1/1000 do <1/100), rzadko (>1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000).

Układy narządów	Abakawir	Lamiwudyna
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		<i>Niezbyt często:</i> neutropenia i niedokrwistość (obydwie czasami ciężkie), trombocytopenia, <i>Bardzo rzadko:</i> aplazja układu czerwonych krwinek
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Często:</i> nadwrażliwość	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<i>Często:</i> brak łaknienia <i>Bardzo rzadko:</i> kwasica mleczanowa	<i>Bardzo rzadko:</i> kwasica mleczanowa
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Często:</i> ból głowy	<i>Często:</i> ból głowy, bezsenność, <i>Bardzo rzadko:</i> obwodowa neuropatia (lub parestezje)
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		<i>Często:</i> kaszel, objawy ze strony nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Często:</i> nudności, wymioty, biegunka <i>Rzadko:</i> odnotowano zapalenie trzustki, ale związek przyczynowy z abakawirem jest niepewny	<i>Często:</i> nudności, wymioty, bóle brzucha lub skurcze, biegunka <i>Rzadko:</i> zwiększenie aktywności amylazy w surowicy. Notowano przypadki zapalenia trzustki.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		<i>Niezbyt często:</i> przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT) <i>Rzadko:</i> zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Często:</i> wysypka (bez objawów ogólnych) <i>Bardzo rzadko:</i> rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	<i>Często:</i> wysypka, łysienie <i>Rzadko:</i> obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości		<i>Często:</i> bóle stawów, choroby mięśni <i>Rzadko:</i> rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza)
Objawy ogólne i stany w miejscu podania	<i>Często:</i> gorączka, letarg, zmęczenie	<i>Często:</i> ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, gorączka

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość na abakawir

Objawy przedmiotowe i podmiotowe tej reakcji nadwrażliwości są wymienione poniżej. Zostały one zidentyfikowane albo na podstawie badań klinicznych, albo na podstawie danych z nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania po wprowadzeniu do obrotu. Objawy zaobserwowane **u co najmniej**

10% pacjentów z reakcją nadwrażliwości są zaznaczone pogrubioną czcionką.

Prawie wszyscy pacjenci, u których rozwijają się reakcje nadwrażliwości, mają gorączkę i (lub) wysypkę (zazwyczaj plamisto-grudkową lub pokrzywkową), jako część zespołu chorobowego, jednak występowały reakcje bez wysypki lub gorączki. Inne kluczowe objawy obejmują objawy ze strony przewodu pokarmowego, układu oddechowego oraz objawy ogólnoustrojowe, takie jak ospałość i złe samopoczucie.

<i>Skóra</i>	Wysypka (zwykle plamisto-grudkowa lub pokrzywkowa)
<i>Układ pokarmowy</i>	Nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha , owrzodzenie jamy ustnej
<i>Układ oddechowy</i>	Duszność, kaszel , ból gardła, zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych, niewydolność oddechowa
<i>Różne</i>	Gorączka, letarg, złe samopoczucie , obrzęki, limfadenopatia, niedociśnienie, zapalenie spojówek, reakcje anafilaktyczne
<i>Zaburzenia neurologiczne i psychiczne</i>	Bóle głowy , parestezje
<i>Zaburzenia hematologiczne</i>	Limfopenia
<i>Wątroba i trzustka</i>	Podwyższone wyniki badań czynności wątroby , zapalenie wątroby, niewydolność wątroby
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe</i>	Bóle mięśni , rzadko rozpad mięśni, bóle stawów, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej
<i>Zaburzenia urologiczne</i>	Zwiększone stężenie kreatyniny, niewydolność nerek

Objawy związane z reakcją nadwrażliwości nasilają się w przypadku kontynuowania leczenia i mogą zagrażać życiu, a w rzadkich przypadkach prowadziły do zgonu.

Ponowne podanie abakawiru po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na abakawir powoduje szybki nawrót objawów w ciągu kilku godzin. Taki nawrót reakcji nadwrażliwości ma zazwyczaj cięższy przebieg niż reakcja początkowa i może obejmować zagrażające życiu obniżenie ciśnienia tętniczego oraz zgon. Podobne reakcje obserwowano również niezbyt często po ponownym rozpoczęciu leczenia abakawirem u pacjentów, u których wystąpił tylko jeden z głównych objawów nadwrażliwości (patrz wyżej) przed przerwaniem leczenia abakawirem, oraz, w bardzo rzadkich przypadkach, u pacjentów, u których ponownie rozpoczęto leczenie i którzy poprzednio nie mieli objawów reakcji nadwrażliwości (tj. pacjentów, których wcześniej uznano za tolerujących abakawir).

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego mogą zwiększyć się masa ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwtretowirusowej może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w sytuacji poprawy czynności układu immunologicznego pacjenta (reaktywacji immunologicznej); jednakże czas do ich wystąpienia jest zmienny i mogą one pojawić się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Martwica kości

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania dawkowania raz na dobę u dzieci i młodzieży pochodzą z badania ARROW (COL105677), w którym 669 zakażonych HIV-1 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 12 miesięcy do ≤ 17 lat) otrzymywało abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną raz lub dwa razy na dobę (patrz punkt 5.1). W obrębie tej grupy, 104 zakażonych HIV-1 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 25 kg otrzymywało abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną w postaci produktu Kivexa podawanego raz na dobę. Nie zaobserwowano dodatkowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży stosujących dawkowanie raz lub dwa razy na dobę w porównaniu do populacji dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie odnotowano żadnych specyficznych objawów przedmiotowych i podmiotowych po ostrym przedawkowaniu abakawiru lub lamiwudyny, z wyjątkiem tych, które są wymieniane jako objawy niepożądane.

W przypadku przedawkowania należy obserwować, czy nie wystąpią u pacjenta objawy zatrucia (patrz punkt 4.8), a w razie konieczności należy wdrożyć standardowe leczenie objawowe. Ponieważ lamiwudyna poddaje się dializie, zastosowanie hemodializy może okazać się skuteczne w przypadku jej przedawkowania, nie zostało to jednak zbadane. Nie wiadomo, czy abakawir może zostać usunięty z organizmu w wyniku dializy otrzewnej lub hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna

Produkty lecznicze przeciwwirusowe do stosowania ogólnego w leczeniu zakażeń HIV, kod ATC: J05AR02.

Mechanizm działania

Abakawir i lamiwudyna są nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors*, NRTI) i silnymi, selektywnymi inhibitorami replikacji HIV-1 i HIV-2 (LAV2 i EHO). Zarówno abakawir i lamiwudyna są kolejno metabolizowane przez wewnątrzkomórkowe kinazy do odpowiednich 5'-trójfosforanów (TP). Trójfosforan lamiwudyny i trójfosforan karbowiru (aktywna trójfosforanowa postać abakawiru) stanowią substraty i są zarazem kompetycyjnymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy wirusa HIV. Niemniej jednak głównym mechanizmem ich działania przeciwwirusowego jest włączanie się w postaci monofosforanów do łańcucha DNA wirusa, prowadzące do zakończenia replikacji. Trójfosforany abakawiru i lamiwudyny wykazują znacząco mniejsze powinowactwo do polimeraz DNA komórek gospodarza.

W badaniach *in vitro* nie zaobserwowano antagonistycznych oddziaływań między lamiwudyną a innymi lekami przeciwretrowirusowymi (objęte badaniami: dydanozyna, newirapina i zydowudyna). Przeciwwirusowe działanie abakawiru w hodowlach komórkowych nie było antagonizowane, gdy lek był stosowany w skojarzeniu z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI): dydanozyną, emtrycytabiną, stawudyną, tenofowirem lub zydowudyną, nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI) newirapiną lub inhibitorem proteazy (PI) amprenawirem.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Wykazano, że tak abakawir, jak i lamiwudyna hamują replikację laboratoryjnych i wyodrębnionych klinicznie szczepów HIV w wielu rodzajach komórek, w tym w liniach przekształconych komórek T, w liniach pochodnych monocytów (makrofagów) oraz w pierwotnych hodowlach aktywowanych limfocytów krwi obwodowej (PBLs, ang. peripheral blood lymphocytes) i monocytów (makrofagów). Stężenie leku konieczne do zmniejszenia replikacji wirusowej o 50% (EC_{50}) lub stężenie hamujące 50% (IC_{50}) zmieniały się w zależności od wirusa i rodzaju komórki żywiciela.

Średnie EC_{50} abakawiru w stosunku do laboratoryjnych szczepów HIV-1_{IIIB} i HIV-1_{HXB2} zawierało się w zakresie od 1,4 do 5,8 μ M. Mediany lub średnie wartości EC_{50} lamiwudyny w stosunku do szczepów laboratoryjnych HIV-1 zawierały się w zakresie od 0,007 do 2,3 μ M. Średnie EC_{50} w stosunku do laboratoryjnych szczepów HIV-2 (LAV2 i EHO) abakawiru zawierały się w zakresie od 1,57 do 7,5 μ M, a lamiwudyny – od 0,16 do 0,51 μ M.

Wartości EC_{50} abakawiru w stosunku do grupy M podtypów (A-G) HIV-1 zawierało się w zakresie od 0,002 do 1,179 μ M, w stosunku do grupy O – od 0,022 do 1,21 μ M, a w stosunku do izolatów HIV-2 – od 0,024 do 0,49 μ M. Wartości EC_{50} lamiwudyny w stosunku do podtypów (A-G) HIV-1 zawierało się w zakresie od 0,001 do 0,170 μ M, w stosunku do grupy O – od 0,030 do 0,160 μ M, a w stosunku do izolatów HIV-2 – od 0,002 do 0,120 μ M w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej.

Próbki HIV-1 pobrane przed leczeniem od wcześniej nieleczonych pacjentów, bez substytucji aminokwasowych związanych z opornością, zostały poddane ocenie z zastosowaniem albo testu wielocyklowego Virco Antivirogram™ (n=92 z COL40263), albo testu jednocyklowego Monogram Biosciences PhenoSense™ (n=138 z ESS30009). Uzyskano z nich mediany wartości EC_{50} abakawiru odpowiednio 0,912 μ M (zakres: 0,493 do 5,017 μ M) i 1,26 μ M (zakres 0,72 do 1,91 μ M) oraz mediany wartości EC_{50} lamiwudyny odpowiednio 0,429 μ M (zakres: 0,200 do 2,007 μ M) i 2,38 μ M (1,37 do 3,68 μ M).

W trzech badaniach przeprowadzono fenotypowe analizy wrażliwości szczepów wyodrębnionych klinicznie od pacjentów wcześniej nieleczonych przeciwretrowirusowo z podtypami nie-B grupy M HIV-1. W każdym z badań obserwowano, że wszystkie wirusy były w pełni wrażliwe tak na abakawir, jak i na lamiwudynę; w jednym badaniu występowały 104 wyodrębnione szczepy, które zawierały podtypy A i A1 (n=26), C (n=1), D (n=66), oraz krążące formy rekombinowane (CRFs, ang. circulating recombinant forms) AD (n=9), CD (n=1), oraz złożone rekombinanty międzypodtypowe (ang: complex inter-subtype recombinant)_cpx (n=1), w drugim badaniu występowało 18 wyodrębnionych szczepów, zawierających podtyp G (n=14) i CRF AG (n=4) z Nigerii oraz trzecie badanie sześciu wyodrębnionych szczepów (n=4 CRF AG, n=1 A i n=1 nieokreślony) z Abidżanu (Wybrzeże Kości Słoniowej).

Szczepy HIV-1 (CRF01 AE, n=12; CRF02 AG n=12 i Podtyp C lub CRF AC, n=13), wyodrębnione od 37 nieleczonych pacjentów z Afryki i z Azji, były wrażliwe na abakawir (krotność zmiany IC_{50} <2,5) i na lamiwudynę (krotność zmiany IC_{50} <3,0), z wyjątkiem dwóch szczepów CRF02 AG zrotnością zmiany 2,9 i 3,4 dla abakawiru. Szczepy grupy O wyodrębnione od pacjentów wcześniej nieleczonych przeciwretrowirusowo, badane na działanie lamiwudyny, były wysoce wrażliwe.

W kulturach komórkowych wykazano działanie przeciwwirusowe abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną przeciw wyodrębnionym szczepom podtypu nie-B i szczepom HIV-2 z równoważnym działaniem

przeciwwirusowym jak dla wyodrębnionych szczepów podtypu B.

Oporność

Oporność in vivo

Oporne na abakawir szczepy HIV-1 zostały wyodrębnione *in vitro* w dzikim szczepie HIV-1 (HXB2) i są związane ze specyficznymi zmianami genetycznymi w regionie kodującym odwrotnej transkryptazy RT (kodony M184V, K65R, L74V i Y115). Selekcjonowanie dla mutacji M184V występowało w pierwszej kolejności i skutkowało dwukrotnym zwiększeniem IC_{50} . Dalsze pasażowanie w warunkach zwiększanego stężenia leku powodowało selekcjonowanie podwójnych mutantów RT 65R/184V i 74V/184V lub potrójnego mutantu RT 74V/115Y/184V. Dwie mutacje powodowały 7-8-krotną zmianę wrażliwości na abakawir, a złożenie trzech mutacji było potrzebne do wywołania ponad 8-krotnej zmiany wrażliwości. Pasażowanie z opornym na zydowudynę wyodrębnionym klinicznie szczepem RTMC, również selekcjonowało mutację 184V.

Oporność HIV-1 na lamiwudynę jest związana ze zmianą M184I lub częściej M184V w łańcuchu aminokwasów w pobliżu aktywnego miejsca odwrotnej transkryptazy wirusowej. Pasażowanie HIV-1 (HXB2) z jednoczesnym zwiększaniem stężenia 3TC, wywołuje powstawanie wirusów wysoce (>100 do >500-krotnie) opornych na lamiwudynę i dochodzi do szybkiego selekcjonowania mutacji RT M184I lub V. Wartość IC_{50} dla dzikiego wirusa HXB2 wynosi 0,24 do 0,6 μ M, podczas gdy IC_{50} dla HXB2 zawierającego M184V wynosi >100 do 500 μ M.

Leczenie przeciwwirusowe w zależności od oporności genotypowej lub fenotypowej

Oporność in vivo (pacjenci wcześniej nieleczeni)

Warianty M184V lub M184I powstają u pacjentów zakażonych HIV-1 leczonych schematami przeciwwirusowymi zawierającymi lamiwudynę.

W szczepach wyizolowanych od większości pacjentów leczonych przeciwwirusowo bez powodzenia w schemacie zawierającym abakawir, wykazano w podstawowych badaniach klinicznych albo brak zmian związanych z NRTI w porównaniu do wartości początkowych (45%), albo wyselekcjonowanie tylko mutacji M184V lub M184I (45%). Całkowita częstość wyselekcjonowania mutacji M184V lub M184I była wysoka (54%), a mniej częsta była selekcja mutacji L74V (5%), K65R (1%) i Y115F (1%) (patrz poniższa tabela). Wykazano, że dołączenie zydowudyny do schematu leczenia zmniejszało częstość selekcjonowania L74V i K65R podczas stosowania abakawiru (z zydowudyną: 0/40, bez zydowudyny: 15/192, 8%).

Leczenie	Abakawir + Combivir ¹	Abakawir + lamiwudyna + NNRTI	Abakawir + lamiwudyna + PI (lub PI/rytonawir)	Razem
Liczba pacjentów	282	1094	909	2285
Liczba niepowodzeń wirusologicznych	43	90	158	306
Liczba genotypów "On-Therapy"	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%)
TAM ³	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir jest połączeniem stałych dawek lamiwudyny i zydowudyny.
2. W tym 3 niepowodzenia wirusologiczne i 4 niepotwierdzone niepowodzenia wirusologiczne.
3. Liczba pacjentów z ≥ 1 mutacją analogów tymidyny (TAM).

TAM mogły być selekcyjonowane kiedy analogi tymidyny były kojarzone z abakawirem. W jednej metaanalizie ośmiu badań klinicznych TAM nie były selekcyjonowane przez schematy zawierające abakawir bez zydowudyny (0/127), ale były selekcyjonowane przez schematy zawierające abakawir i tymidynowe analogi zydowudyny (22/86, 26%).

Oporność in vivo (pacjenci uprzednio leczeni)

Warianty M184V lub M184I powstają u pacjentów zakażonych HIV-1 leczonych schematami przeciwwirusowymi zawierającymi lamiwudynę i powodują wysoki poziom oporności na lamiwudynę. Dane z badań *in vitro* zmierzają w kierunku świadczącym, że kontynuacja stosowania lamiwudyny jako sposobu leczenia przeciwretrowirusowego, pomimo wystąpienia mutacji M184V, zapewnia szczątkową aktywność przeciwretrowirusową (prawdopodobnie z powodu osłabionej żywotności wirusowej). Kliniczne znaczenie tych doniesień nie zostało określone. Bardzo ograniczona liczba danych klinicznych uniemożliwia wyciągnięcie wiarygodnych wniosków w tej kwestii. Niemniej jednak należy preferować rozpoczęcie stosowania aktywnych NRTI niż utrzymywanie leczenia lamiwudyną. Dlatego też utrzymywanie leczenia lamiwudyną pomimo wystąpienia mutacji M184V należy rozważać tylko w przypadku braku dostępnych innych aktywnych NRTI.

Znaczące klinicznie zmniejszenie wrażliwości na abakawir wykazano w szczepach wyizolowanych od leczonych wcześniej pacjentów z niekontrolowanym namnażaniem wirusów opornych na inne inhibitory nukleozydów. W metaanalizie pięciu badań klinicznych, w których abakawir był dodany w celu zintensyfikowania leczenia, u 123 spośród 166 pacjentów (74%) występowała mutacja M184V/I, u 50 (30%) - T215Y/F, u 45 (27%) - M41L, u 30 (18%) - K70R, a u 25 (15%) - D67N. Nie występowała mutacja K65R, a mutacje L74V i Y115F były niezbyt częste ($\leq 3\%$). Modelowanie regresją logarytmiczną prognostycznej wartości genotypu [dostosowanej do wartości początkowej HIV-1 RNA (vRNA) w osoczu, liczby komórek CD4⁺, liczby i czasu trwania wcześniejszych kuracji przeciwretrowirusowych] wykazało, że występowanie 3 lub więcej mutacji związanych z opornością na NRTI była związana ze zmniejszoną odpowiedzią w 4. tygodniu ($p=0,015$) lub 4 albo więcej mutacji średnio w 24. tygodniu ($p\leq 0,012$). Dodatkowo wprowadzenie aminokwasu na pozycji 69 lub mutacja Q151M, zazwyczaj znajdowana w powiązaniu z A62V, V751, F77L i Y116F, powoduje wysoki poziom oporności na abakawir.

Początkowa mutacja odwrotnej transkryptazy	Tydzień 4. (n = 166)		
	n	Średnia zmiana vRNA (log ₁₀ c/ml)	Odsetek z <400 kopii/ml v. RNA
Brak	15	-0,96	40%
Tylko M184V	75	-0,74	64%
Dowolna pojedyncza mutacja NRTI	82	-0,72	65%
Dowolne dwie mutacje związane z NRTI	22	-0,82	32%
Dowolne trzy mutacje związane z NRTI	19	-0,30	5%
Cztery lub więcej mutacji związanych z NRTI	28	-0,07	11%

Oporność fenotypowa i oporność krzyżowa

Aby wystąpiła oporność fenotypowa na abakawir konieczna jest mutacja M184V z przynajmniej jedną, inną mutacją wyselekcjonowaną przez abakawir, lub M184V z mnogimi TAM. Fenotypowa oporność krzyżowa na inne NRTI z mutacją wyłącznie M184V lub M184I jest ograniczona. Zydowudyna, dydanozyna, stawudyna i tenofowir zachowują swoje działanie przeciwretrowirusowe na takie odmiany HIV-1. Występowanie mutacji M184V razem z K65R zwiększa krzyżową oporność na abakawir i tenofowir, dydanozynę i lamiwudynę, a M184V z L74V zwiększa krzyżową oporność na abakawir, dydanozynę i lamiwudynę. Występowanie mutacji M184V razem z Y115F zwiększa krzyżową oporność na abakawir i lamiwudynę. Łatwo dostępne algorytmy interpretacji genotypowej oporności na leki i dostępne komercyjnie testy wrażliwości określiły kliniczne punkty odcięcia dla zmniejszonego działania abakawiru i lamiwudyny, jako odrębnych leków. Można przewidzieć skuteczność, częściową skuteczność lub oporność na podstawie bezpośredniego pomiaru wrażliwości albo przez oszacowanie fenotypu oporności HIV1 na podstawie genotypu wirusowego. Właściwe zastosowanie abakawiru i lamiwudyny może być wskazywane za pomocą tych aktualnie zalecanych algorytmów oporności.

Krzyżowa oporność na abakawir lub lamiwudynę i leki przeciwwirusowe innych klas (tj. inhibitory proteazy lub nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy) jest mało prawdopodobna.

Doświadczenie kliniczne

Doświadczenie kliniczne z abakawirem i lamiwudyną, stosowanymi w skojarzeniu raz na dobę, opiera się głównie na czterech badaniach u pacjentów wcześniej nieleczonych CNA30021, EPZ104057 (badanie HEAT), ACTG5202 i CNA109586 (badanie ASSERT) oraz na dwóch badaniach u pacjentów wcześniej leczonych CAL30001 i ESS30008.

Pacjenci dotychczas nieleczeni przeciwretrowirusowo

Skojarzenie lamiwudyny i abakawiru podawanych w jednej dawce dobowej zostało ocenione w 48-tygodniowym wielośrodkowym, kontrolowanym badaniu, z podwójnie ślełą próbą (CNA 30021) u 770 dorosłych zakażonych wirusem HIV, dotychczas nieleczonych przeciwretrowirusowo.

Zakażenie wirusem HIV pierwotnie przebiegało u nich bezobjawowo (grupa A wg CDC). Zostali oni randomizowani do grupy otrzymującej abakawir (ABC) 600 mg raz na dobę lub 300 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z lamiwudyną 300 mg raz na dobę i efawirenzem 600 mg raz na dobę. Wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Wynik skuteczności w 48. tygodniu w badaniu CNA30021 w stosunku do wartości

początkowych w grupach HIV-1 RNA i CD4 (ITTe TLOVR pacjenci wcześniej nieleczeni ART)

	ABC raz na dobę + 3TC + EFV (n=384)	ABC 2 razy na dobę + 3TC + EFV (n=386)
Populacja ITT-E Analiza TLOVR	Odsetek z HIV-1 RNA <50 kopii/ml	
Wszyscy pacjenci	253/384 (66%)	261/386 (68%)
Grupa początkowego RNA <100 000 kopii/ml	141/217 (65%)	145/217 (67%)
Grupa początkowego RNA ≥100 000 kopii/ml	112/167 (67%)	116/169 (69%)
Grupa początkowego CD4<50	3/6 (50%)	4/6 (67%)
Grupa początkowego CD4 50-100	21/40 (53%)	23/37 (62%)
Grupa początkowego CD4 101-200	57/85 (67%)	43/67 (64%)
Grupa początkowego CD4 201-350	101/143 (71%)	114/170 (67%)
Grupa początkowego CD4 >350	71/109 (65%)	76/105 (72%)
zmniejszenie HIV-1 RNA o 1 log lub do <50 kopii/ml Wszyscy pacjenci	372/384 (97%)	373/386 (97%)

Podobną skuteczność kliniczną (wartość estymowana dla różnicy schematów leczenia - 1,7, 95% CI -8,4; 4,9) stwierdzono w obydwu schematach leczenia. Mogą zostać wyciągnięte wnioski, że w 95% przedziale ufności rzeczywista różnica w przewadze nie jest większa niż 8,4% podczas dawkowania dwa razy na dobę. Potencjalne różnice są zbyt małe, aby wyciągnąć ogólny wniosek, że abakawir podawany raz na dobę ma nie mniejszą skuteczność, niż abakawir podawany dwa razy na dobę.

Występowała także, ogółem niska częstość niepowodzeń wirusologicznych (miano wirusa >50 kopii/ml) w obydwu leczonych grupach: otrzymujących lek raz i dwa razy na dobę (odpowiednio 10% i 8%). W małej liczbie próbek analizy genotypowej występowała tendencja w kierunku zwiększonej częstości mutacji związanej z lekami NRTI podczas dawkowania raz na dobę w porównaniu z dawkowaniem abakawiru dwa razy na dobę. Nie można na tej podstawie wyciągnąć jednoznacznych wniosków ze względu na małą liczbę danych w tym badaniu.

Dane z niektórych badań porównawczych z produktem Kivexa są sprzeczne, to znaczy HEAT, ACTG5202 i ASSERT.

Wieloośrodkowe badanie EPZ104057 (badanie HEAT) trwało 96 tygodni, było randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z użyciem placebo. Podstawowym celem była ocena względnej skuteczności abakawiru z lamiwudyną (ABC/3TC; 600 mg/300 mg) i tenofowir z emtrycytabiną (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), każdego z leków podawanego raz na dobę w skojarzeniu z lopinawirem z rytonawirem (LOPV/r, 800 mg/200 mg) u dorosłych pacjentów zakażonych HIV, wcześniej nieleczonych. Zasadnicza analiza skuteczności została przeprowadzona w 48. tygodniu, z kontynuacją badania do 96. tygodnia, i wykazała co najmniej równowagę terapii. Podsumowanie

wyników znajduje się poniżej.

Odpowiedź wirusologiczna na podstawie HIV-1 RNA w osoczu <50 kopii/ml
Analiza populacji ITT narażonej na lek, typu M=F, w tym zmiana leczenia

Odpowiedź wirusologiczna	ABC/3TC +LPV/r (N = 343)		TDF/FTC + LPV/r (N = 345)	
	Tydzień 48	Tydzień 96	Tydzień 48	Tydzień 96
Odpowiedź całkowita (podzielona wg początkowego HIV-1 RNA)	231/343 (68%)	205/343 (60%)	232/345 (67%)	200/345 (58%)
Odpowiedź w grupie z początkowym HIV-1 RNA <100 000 kopii/ml	134/188 (71%)	118/188 (63%)	141/205 (69%)	119/205 (58%)
Odpowiedź w grupie z początkowym HIV-1 RNA ≥100 000 kopii/ml	97/155 (63%)	87/155 (56%)	91/140 (65%)	81/140 (58%)

W obydwu schematach leczenia obserwowano podobną odpowiedź wirusologiczną (estymacja punktowa dla różnicy leczenia w 48 tygodniu: 0,39%, 95% CI: -6,63; 7,40).

Badanie ACTG 5202 było wieloośrodkowym porównawczym randomizowanym badaniem, z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby z podawaniem abakawiru z lamiwudyną lub emtrycytabiny z tenofowirem w skojarzeniu z podawaniem w próbie otwartej efawirenzu lub atazanawiru z rytonawirem w leczeniu pacjentów zakażonych HIV-1, wcześniej nieleczonych. Przed włączeniem do badania pacjenci byli podzieleni według zawartości HIV-1 RNA w osoczu <100 000 lub ≥100 000 kopii/ml.

Pośrednia analiza z ACTG 5202 wykazała, że stosowanie abakawiru z lamiwudyną powiązane było ze statystycznie znamionym, większym ryzykiem niepowodzenia wirusologicznego niż stosowanie emtrycytabiny z tenofowirem (definiowane jako wiremia >1000 kopii/ml w lub po 16. tygodniu i przed 24. tygodniem lub HIV-1 RNA >200 kopii/ml w lub po 24 tygodniach) u pacjentów z poziomem wirerii przed włączeniem do badania ≥100 000 kopii/ml (szacowany wskaźnik ryzyka: 2,33; 95% CI: 1,46; 3,72, p = 0,0003). (DSMB, ang. Data Safety Monitoring Board) zaleca rozważenie zmiany w sposobie leczenia wszystkich pacjentów w grupie o wysokim mianie wirusa, z powodu zauważonych różnic w skuteczności. Pacjenci z grupy o niskiej wirerii początkowej pozostali w badaniu, a ich leczenie pozostało niejawne („zaślepienie”).

Analiza danych uzyskanych od pacjentów z grupy o niskiej wirerii wykazała w podstawowych terapiach nukleozydowych brak widocznych różnic w odsetkach pacjentów bez niepowodzenia wirusologicznego w 96. tygodniu. Wyniki są przedstawione poniżej:

- 88,3% leczonych ABC/3TC i 90,3% leczonych TDF/FTC w skojarzeniu z atazanawirem z rytonawirem jako trzecim lekiem, różnica leczenia -2,0% (95% CI -7,5%; 3,4%),
- 87,4% leczonych ABC/3TC i 89,2% leczonych TDF/FTC w skojarzeniu z efawirenzem jako trzecim lekiem, różnica leczenia -1,8% (95% CI -7,5%; 3,9%).

W wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniu CNA109586 (badanie ASSERT) abakawiru z lamiwudyną (ABC/3TC; 600 mg/300 mg) i tenofowiru z emtrycytabiną (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), każdy z leków stosowano raz na dobę w skojarzeniu z efawirenzem (EFV, 600 mg) u dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, wcześniej nieleczonych przeciwwretrowirusowo, u których nie występował HLA-B*5701. Podsumowanie wyników wirusologicznych znajduje się w poniższej tabeli.

**Odpowiedź wirusologiczna w 48. tygodniu, <50 kopii/ml oceniana w analizie TLOVR,
w populacji ITT narażonych na lek**

	ABC/3TC + EFV (N = 192)	TDF/FTC + EFV (N = 193)
Odpowiedź całkowita	114/192 (59%)	137/193 (71%)
Odpowiedź w grupie z początkowym HIV-1 RNA <100 000 kopii/ml	61/95 (64%)	62/83 (75%)
Odpowiedź w grupie z początkowym HIV-1 RNA ≥100 000 kopii/ml	53/97 (55%)	75/110 (68%)

W 48. tygodniu obserwowano mniejszą częstość odpowiedzi wirusologicznej dla ABC/3TC w porównaniu do TDF/FTC (estymacja punktowa dla różnicy leczenia: 11,6%; 95% CI: 2,2; 21,1).

Pacjenci uprzednio leczeni przeciwretrowirusowo

Dane z dwóch badań, CAL30001 i ESS30008 wykazały, że u pacjentów wcześniej leczonych produktem leczniczym Kivexa raz na dobę, ma on podobną skuteczność wirusologiczną jak abakawir 300 mg dwa razy na dobę z lamiwudyną 300 mg raz na dobę lub 150 mg dwa razy na dobę.

W badaniu CAL 300001, 182 pacjentów uprzednio leczonych przeciwwirusowo bez powodzenia zostało randomizowanych i otrzymało leczenie albo produktem Kivexa raz na dobę albo abakawirem dwa razy na dobę oraz lamiwudyną 300 mg raz na dobę razem z tenofowirem i IP lub NNRTI przez 48 tygodni. Obserwowano podobną redukcję RNA HIV-1, mierzoną jako różnicę średniego i początkowego pola pod krzywą, wskazującą na to, że grupa otrzymująca produkt Kivexa była nie gorsza (non-inferior) niż grupa otrzymująca abakawir z lamiwudyną dwa razy na dobę (odpowiednio: AAUCMB, -1,65 log₁₀ kopii/ml versus -1,83 log₁₀ kopii/ml; 95% CI -0,13, 0,38). Odsetek pacjentów z RNA HIV-1 <50 kopii/ml (50% versus 47%) i < 400 kopii/ml (54% versus 57%) w 48 tygodniu był także podobny w obu grupach (populacja ITT). Jednakże ze względu na fakt, że były tylko umiarkowane doświadczenia u zakwalifikowanych do badania pacjentów oraz występowały w grupach różne początkowe miana wirusa, wyniki badania należy interpretować z dużą ostrożnością.

W badaniu ESS30008, 260 pacjentów z supresją wirusa, leczonych pierwotnie według schematu zawierającego abakawir 300 mg i lamiwudynę 150 mg, obydwa podawane dwa razy na dobę z IP lub NNRTI, zostali randomizowani do grupy z kontynuacją tego schematu lub zmieniali leczenie na produkt Kivexa i IP lub NNRTI przez 48 tygodni. Wyniki w 48. tygodniu wskazują, że w grupie otrzymującej produkt Kivexa obserwowano podobną (nie mniejszą) odpowiedź wirusologiczną jak w grupie otrzymującej abakawir i lamiwudynę, na podstawie odsetka pacjentów z RNA HIV-1 <50 kopii/ml (odpowiednio 90% i 85%, 95% CI 2,7;13,5).

Wynik czułości genotypowej (GSS, ang. genotypic sensitivity score) nie został określony przez MAH dla skojarzenia abakawiru i lamiwudyny. Odsetki pacjentów wcześniej leczonych w badaniu CAL30001 z HIV-1 RNA <50 kopii/ml w 48. tygodniu, w zależności od wyniku czułości genotypowej w zoptymalizowanej terapii tła (OBT, ang. optimised background therapy) zostały zestawione w tabeli. Został również oceniony wpływ na odpowiedź głównych mutacji zdefiniowanych przez IAS-USA dla abakawiru lub lamiwudyny oraz początkowych mutacji związanych z opornością na wiele NRT. Wartość GSS uzyskano z raportów Monogram, w których wrażliwy wirus miał przypisane wartości '1-4' zależnie od liczby leków w terapii, a wirus o zmniejszonej wrażliwości miał przypisaną wartość '0'. Wyniki czułości genotypowej nie były określone dla wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia. Pacjenci w ramionach badania z abakawirem stosowanym raz na dobę i dwa razy na dobę w CAL30001 w podobnym odsetku mieli wyniki <2 lub ≥ 2 i z powodzeniem uzyskiwali supresję wirusa <50 kopii/ml w 48. tygodniu.

Odsetek pacjentów w CAL30001 z <50 kopii /ml w 48. tygodniu według wyniku czułości genotypowej w OBT i liczby mutacji początkowych

	ABC + 3TC (stałe skojarzenie dawek raz na dobę) (n=94)				ABC 2 razy na dobę + 3TC raz na dobę (n=88)
	Liczba mutacji początkowych ¹				
Wynik czułości genotypowej w OBT	Wszystkie	0-1	2-5	6+	Wszystkie
≤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%)
Nieznany	8/14 (57%)	6/14 (43%)	2/14 (14%)	0	2/6 (33%)
Wszystkie	47/94 (50%)	30/94 (32%)	17/94 (18%)	0	41/88 (47%)

¹ główne mutacje zdefiniowane przez IAS-USA dla abakawiru lub lamiwudyny oraz mutacje związane z opornością na wiele NRTI

W badaniach CNA109586 (ASSERT) i CNA30021 u pacjentów wcześniej nieleczonych, dane genotypowe zostały uzyskane podczas badania przesiewowego lub przed rozpoczęciem leczenia, tylko od części pacjentów, jak również od tych pacjentów, którzy spełnili kryteria dla niepowodzenia leczenia. W poniższej tabeli zestawiono dane od części pacjentów dostępne w CNA30021, ale należy je interpretować ostrożnie. Wskaźniki wrażliwości na leki były przydzielone dla genotypów wirusowych od każdego z pacjentów z zastosowaniem algorytmu ANRS 2009 oporności genotypowej HIV-1 na leki. Każdy z leków, na który wirus był wrażliwy otrzymywał wskaźnik 1, a leki, dla których algorytm ANRS przewidywał oporność, miały przypisywaną wartość „0”.

Odsetek pacjentów w badaniu CNA30021 z <50 kopii/ml w 48. tygodniu według wyniku czułości genotypowej (GSS) w OBT i liczby początkowych mutacji

	ABC raz na dobę + 3TC raz na dobę + EFV raz na dobę (N=384)				ABC 2 razy na dobę + 3TC raz na dobę + EFV raz na dobę (N=386)
	Liczba początkowych mutacji ¹				
Wynik czułości genotypowej w OBT	Wszystkie	0-1	2-5	6+	Wszystkie
≤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%)
Wszystkie	60/125 (48%)	59/125 (47%)	1/125 (<1%)	0	60/120 (50%)

¹Główne mutacje zdefiniowane przez IAS-USA (grudzień 2009) dla abakawiru lub lamiwudyny.

Dzieci i młodzież

Porównanie dawkowania abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną obejmujące schematy dawkowania raz na dobę i dwa razy na dobę, przeprowadzono w trakcie randomizowanego, wieloośrodkowego, kontrolowanego badania u zakażonych HIV pacjentów z populacji dzieci i młodzieży. Do badania ARROW (COL 105677) włączono 1206 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 3 miesięcy do 17 lat i zastosowano dawki w przeliczeniu na masę ciała, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia (leczenie przeciwretrowirusowe zakażeń HIV u niemowląt i dzieci, 2006). Po 36 tygodniach stosowania schematu dawkowania obejmującego abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną dwa razy na dobę, 669 kwalifikujących się pacjentów zostało przydzielonych losowo do grupy kontynuującej leczenie abakawirem w skojarzeniu z lamiwudyną

według schematu dawkowania dwa razy na dobę lub grupy, w której zmieniono dawkowanie na stosowanie raz na dobę, przez co najmniej 96 tygodni. W obrębie tej grupy, 104 pacjentów o masie ciała co najmniej 25 kg otrzymywało 600 mg abakawiru w skojarzeniu z 300 mg lamiwudyny w postaci produktu Kivexa podawanego raz na dobę, z medianą czasu ekspozycji wynoszącą 596 dni.

Spośród 669 pacjentów zrandomizowanych w tym badaniu (w wieku od 12 miesięcy do ≤ 17 lat), wykazano nie mniejszą skuteczność leczenia w grupie, w której zastosowano abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną raz na dobę jak w grupie stosującej abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną dwa razy na dobę, zgodnie z określonym marginesem równoważności -12%, dla pierwszorzędnego punktu końcowego w postaci osiągnięcia <80 kopii/ml w tygodniu 48, jak i w tygodniu 96 (drugorzędowy punkt końcowy) oraz dla pozostałych badanych stężeń progowych (<200 kopii/ml, <400 kopii/ml, <1000 kopii/ml), których wszystkie wyniki znalazły się w marginesie równoważności. Analiza podgrup w zakresie różnorodności grup stosujących schemat raz na dobę *versus* dwa razy na dobę, wykazała brak istotnego wpływu płci, wieku lub miana wirusa w momencie randomizacji. Wyniki potwierdziły równoważność niezależnie od sposobu analizowania danych.

U 104 pacjentów otrzymujących produkt Kivexa, w tym pacjentów o masie ciała pomiędzy 40 kg i 25 kg, supresja wirusa była podobna.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tabletka złożona z abakawiru i lamiwudyny (FDC) wykazała biorównoważność z lamiwudyną i abakawirem podawanymi oddzielnie. Zostało to wykazane w badaniu z podaniem jednej dawki, w 3 różnych połączeniach FDC (na czczo) *versus* 2×300 mg tabletki abakawiru i 2×150 mg tabletki lamiwudyny (na czczo) *versus* FDC podawane z dietą bogatotłuszczową u zdrowych ochotników ($n = 30$). Po podaniu na czczo nie obserwowano znaczących różnic przedłużonego wchłaniania, co określono na podstawie pomiaru pola pod krzywą stężenie leku w osoczu – czas (AUC) i maksymalnego stężenia (C_{max}) każdego ze składników. Nie obserwowano także znaczącego wpływu pożywienia w przypadku podawania FDC na czczo i po posiłku. Wyniki tych badań wskazują, że FDC może być podawane niezależnie od posiłków. Właściwości farmakokinetyczne abakawiru i lamiwudyny są opisane poniżej.

Wchłanianie

Abakawir i lamiwudyna wchłaniają się szybko i dobrze z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym. Całkowita biodostępność abakawiru i lamiwudyny w postaci doustnej u dorosłych wynosi odpowiednio około 83% i 80-85%. Średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku (t_{max}) wynosi odpowiednio dla abakawiru i lamiwudyny około 1,5 godziny i 1,0 godzinę. Po podaniu pojedynczej dawki 600 mg abakawiru średnie (CV) C_{max} wynosi 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28%) i średnie (CV) AUC_{∞} wynosi 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21%). Po podaniu wielokrotnych dawek doustnych lamiwudyny 300 mg raz na dobę przez 7 dni średnie (CV) w stanie stacjonarnym C_{max} wynosi 2,04 $\mu\text{g/ml}$ (26%) i średnie (CV) AUC_{24} wynosi 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21%).

Dystrybucja

Badania po podaniu dożylnym wykazały, że średnia objętość dystrybucji abakawiru i lamiwudyny wynosi odpowiednio 0,8 i 1,3 l/kg. Badania wiązania z białkami osocza *in vitro* wskazują, że abakawir w stężeniu terapeutycznym wiąże się słabo lub umiarkowanie z białkami osocza u ludzi (~49%). Lamiwudyna w dawkach wyższych niż terapeutyczne charakteryzuje się farmakokinetyką liniową i w małym stopniu wiąże się z białkami osocza ($<36\%$) w warunkach *in vitro*. Wskazuje to na niskie prawdopodobieństwo interakcji z innymi lekami w mechanizmie wypierania z połączeń z białkami osocza.

Dane wskazują, że abakawir i lamiwudyna przenikają do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). Badania dotyczące abakawiru wykazały, że stosunek AUC w PMR do AUC w osoczu mieści się w przedziale 30-44%. Podczas podawania 600 mg abakawiru dwa razy na dobę obserwowane wartości stężeń maksymalnych były 9-krotnie wyższe niż wartość IC_{50} abakawiru i wynosiły 0,08 $\mu\text{g/ml}$ lub 0,26 μM . Średni stosunek stężenia lamiwudyny w PMR i w surowicy po upływie 2-4 godzin od ich doustnego podania, wynosił około 12%. Rzeczywista wielkość

przenikania lamiwudyny do OUN i jej wpływ na skuteczność kliniczną nie są znane.

Biotransformacja

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie, a około 2% podanej dawki leku jest wydalone w postaci nie zmienionej przez nerki. Metabolizm leku u ludzi odbywa się głównie z udziałem dehydrogenazy alkoholowej i mechanizmu glukuronidacji, w którym powstaje kwas 5'-karboksylowy i 5'-glukuronid, stanowiące około 66% dawki. Te metabolity są wydalone z moczem.

Metabolizm ma niewielki udział w procesach eliminacji lamiwudyny. Lamiwudyna jest wydalana głównie w postaci nie zmienionej przez nerki. Prawdopodobieństwo interakcji lamiwudyny z innymi lekami na poziomie metabolicznym jest małe z powodu niewielkiego metabolizmu w wątrobie (5-10%).

Eliminacja

Średni okres półtrwania abakawiru w osoczu wynosi około 1,5 godz. Po wielokrotnym podaniu doustnym abakawiru w dawce 300 mg dwa razy na dobę nie stwierdzono znaczącej kumulacji leku. Eliminacja abakawiru odbywa się poprzez metabolizm wątrobowy, a następnie wydalenie metabolitów głównie z moczem. Metabolity i abakawir w postaci niezmienionej wydalone z moczem stanowią około 83% podanej dawki abakawiru, pozostała część jest wydalana z kałem.

Obserwowany okres półtrwania lamiwudyny w fazie eliminacji wynosi 18 do 19 godzin. Średni ogólnoustrojowy klirens lamiwudyny wynosi około 0,32 l/h/kg, z przewagą klirensu nerkowego (>70%) zachodzącego z udziałem aktywnego transportu kationowego. W badaniach u pacjentów z niewydolnością nerek wykazano, że wydalenie lamiwudyny zmienia się w przypadku zaburzenia czynności nerek. Nie zaleca się stosowania produktu Kivexa u pacjentów z klirensiem kreatyniny <30 ml/min, ponieważ nie ma możliwości koniecznego dostosowania dawki (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetyka wewnątrzkomórkowa

W badaniu przeprowadzonym u 20 pacjentów zakażonych wirusem HIV otrzymujących abakawir 300 mg dwa razy na dobę i tylko jedną dawkę 300 mg przyjętą 24 godziny przed okresem pobierania próbek, średnia geometryczna końcowego wewnątrzkomórkowego okresu półtrwania trójfosforanu karbowiru w stanie stacjonarnym wynosiła 20,6 godziny w porównaniu do średniej geometrycznej okresu półtrwania abakawiru w osoczu wynoszącej 2,6 godziny. W skrzyżowanym badaniu u 27 pacjentów zakażonych HIV, wewnątrzkomórkowe narażenie na karbowir-TP było większe podczas podawania abakawiru w dawce 600 mg raz na dobę ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max24,ss} + 99\%$ i $C_{trough} + 18\%$) niż podczas dawkowania 300 mg dwa razy na dobę. U pacjentów otrzymujących 300 mg lamiwudyny raz na dobę, wewnątrzkomórkowy końcowy okres półtrwania trójfosforanu lamiwudyny oraz okres półtrwania lamiwudyny w osoczu były podobne (odpowiednio 16-19 godzin oraz 18-19 godzin). W skrzyżowanym badaniu u 60 zdrowych ochotników, wartości wewnątrzkomórkowych parametrów farmakokinetycznych lamiwudyny-TP były podobne ($AUC_{24,ss}$ i $C_{max24,ss}$) lub mniejsze ($C_{trough} - 24\%$) dla lamiwudyny w dawce 300 mg podawanej raz na dobę w porównaniu do lamiwudyny dawkowanej 150 mg dwa razy na dobę. Ogólnie, wyniki te uzasadniają stosowanie 300 mg lamiwudyny i 600 mg abakawiru raz na dobę w leczeniu pacjentów zakażonych HIV. Ponadto skuteczność i bezpieczeństwo tego połączenia podawanego raz na dobę wykazano w podstawowym badaniu klinicznym (CNA30021, patrz: Doświadczenia kliniczne).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Dane farmakokinetyczne uzyskano osobno dla abakawiru i lamiwudyny.

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie. Farmakokinetykę abakawiru przebadano u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (5-6 punktów w skali Child-Pugh)

otrzymujących pojedynczą dawkę 600 mg abakawiru; mediana (zakres) wartości AUC wyniosła 24,1 (10,4 do 54,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Analiza wyników pokazała, że następowało zwiększenie AUC abakawiru średnio (90% CI) 1,89-krotne [1,32; 2,70] i zwiększenie okresu półtrwania w fazie eliminacji średnio (90% CI) 1,58-krotne [1,22; 2,04]. Nie ma jednoznacznych zaleceń dotyczących zmniejszenia dawek abakawiru u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na znaczną zmienność ekspozycji na abakawir w tej grupie pacjentów.

Dane uzyskane od pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wykazały, że farmakokinetyka lamiwudyny nie ulega znaczącym zmianom w przypadku zaburzonej czynności wątroby.

Na podstawie danych dotyczących abakawiru, nie zaleca się stosowania produktu Kivexa u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Dane farmakokinetyczne uzyskano osobno dla abakawiru i lamiwudyny. Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie, a około 2% podanej dawki leku jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Farmakokinetyka abakawiru u pacjentów w końcowym stadium niewydolności nerek jest podobna do obserwowanej u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Badania z lamiwudyną wykazały, że stężenie w osoczu (AUC) zwiększa się u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek z powodu zmniejszonego klirensu. Nie zaleca się stosowania produktu Kivexa u pacjentów z klirensem kreatyniny <30 ml/min, ponieważ nie ma możliwości koniecznego dostosowania dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie są dostępne dane dotyczące farmakokinetyki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Dzieci

Abakawir jest szybko i dobrze wchłaniany u dzieci po podaniu w postaci doustnej. Z badań farmakokinetycznych u dzieci wynika, że dawkowanie raz na dobę pozwala osiągnąć wartość AUC_{24} równoważną uzyskanej po zastosowaniu tej samej całkowitej dawki dobowej w postaciach zarówno roztworu doustnego, jak i tabletek według schematu dawkowania dwa razy na dobę. Całkowita biodostępność lamiwudyny (około 58 do 66%) była zmniejszona i bardziej zróżnicowana u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Jednakże, badania farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży z zastosowaniem tabletek wykazały, że dawkowanie raz na dobę pozwala osiągnąć wartość AUC_{24} równoważną uzyskanej po zastosowaniu tej samej całkowitej dawki dobowej według schematu dawkowania dwa razy na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Z wyjątkiem negatywnego wyniku *in vivo* testu mikrojądrowego u szczurów, nie są dostępne wyniki badań dotyczące stosowania skojarzonej terapii abakawirem i lamiwudyną u zwierząt.

Działanie mutagenne i rakotwórcze

Ani abakawir, ani lamiwudyna nie wykazują działania mutagennego w testach bakteryjnych, jednak podobnie jak inne analogi nukleozydów, hamują one replikację DNA komórkowego *in vitro* na komórkach ssaków, takich jak test na komórkach chłoniaka u myszy. Wyniki *in vivo* testu mikrojądrowego u szczurów, u których zastosowano abakawir w połączeniu z lamiwudyną były negatywne.

W przeprowadzonych badaniach *in vivo* lamiwudyna nie wykazywała genotoksyczności w dawkach, po których jej stężenie w osoczu przekracza ponad 40-50-krotnie stężenia kliniczne. Abakawir ma słabą zdolność powodowania uszkodzeń chromosomów w zastosowanych wysokich stężeniach zarówno

w testach *in vitro* jak i *in vivo*.

Nie było wykonywane badanie dotyczące działania rakotwórczego abakawiru i lamiwudyny podawanych w skojarzeniu. W badaniach długoterminowych dotyczących rakotwórczości po podaniu doustnym, przeprowadzonych na myszach i szczurach, nie stwierdzono działania rakotwórczego lamiwudyny. Badania rakotwórczości przeprowadzone na myszach i szczurach, którym podawano abakawir doustnie wykazały zwiększenie częstości występowania złośliwych i niezłośliwych nowotworów. Nowotwory złośliwe występowały w gruczołach napletka u samców i w gruczołach łechtaczki u samic obu gatunków i w gruczole tarczowym u samców szczurów oraz w wątrobie, pęcherzu moczowym, węzłach chłonnych i w tkance podskórnej u samic.

Większość tych nowotworów występowała po najwyższych dawkach abakawiru 330 mg/kg mc./dobę u myszy i 600 mg/kg mc./dobę u szczurów. Wyjątkiem był nowotwór napletka, który występował po dawce 110 mg/kg mc. u myszy. Ogólnoustrojowa ekspozycja u myszy i szczurów, która nie wywoływała tych działań była od 3 do 7 razy większa, niż występująca u ludzi podczas leczenia. Chociaż znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane, dane te sugerują, że potencjalne korzyści kliniczne przeważają nad ryzykiem działań rakotwórczych u ludzi.

Toksyczność powtarzanych dawek

W badaniach toksyczności abakawir powodował zwiększenie masy wątroby u szczurów i małp. Kliniczne znaczenie tych wyników nie jest znane. Nie ma danych z badań klinicznych, że abakawir jest hepatotoksyczny. Ponadto nie obserwowano u ludzi autoindukcji metabolizmu abakawiru ani indukcji metabolizmu innych produktów leczniczych metabolizowanych w wątrobie.

Obserwowano lekkie zmiany degeneracyjne w mięśniu sercowym myszy i szczurów po podawaniu abakawiru przez 2 lata. Ogólnoustrojowa ekspozycja na lek była od 7 do 24 razy większa niż ta, której można się spodziewać u ludzi. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie zostało określone.

Toksyczność dotycząca rozrodczości

W badaniach wpływu toksyczności leków na rozrodczość zwierząt wykazano, że lamiwudyna i abakawir przenikają przez łożysko.

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego lamiwudyny, były jednak sygnały o większej częstości występowania martwych płodów w badaniu na królikach, u których narażenie ogólnoustrojowe było stosunkowo niskie, w porównaniu z uzyskiwanym u ludzi. Nie stwierdzono takiego działania u szczurów, nawet przy wysokim narażeniu ogólnoustrojowym. Abakawir wykazuje toksyczne działanie na rozwijający się zarodek oraz płód u szczurów, ale nie wykazuje takiej toksyczności u królików. Obejmuje ona zmniejszenie masy ciała płodu, obrzęk płodu oraz wzrost częstości występowania zmian szkieletowych (wad rozwojowych szkieletu) i wczesnych wewnątrzmacicznych zgonów płodu oraz zwiększenie liczby martwych urodzeń. Nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków odnośnie teratogennego działania abakawiru ze względu na toksyczność w okresie zarodkowo-płodowym.

Badania wpływu na płodność u szczurów wykazały, że abakawir nie wykazuje takiego działania u samców i samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

magnezu stearynian
celuloza mikrokrystaliczna

karboksymetyloskrobia sodowa

Otoczka tabletki

Opadry Orange YS-1-13065-A zawierający:

hypromelozę

tytanu dwutlenek

makrogol 400

polisorbat 80

żółcień pomarańczową FCF (E110)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 tabletek w nieprzezroczystych blistrach (PVC/PVDC/Aluminium/papier) zabezpieczonych przed dostępem dzieci.

Opakowanie zbiorcze zawierające 90 (3 opakowania po 30) tabletek w nieprzezroczystych blistrach (PVC/PVDC/Aluminium/papier) zabezpieczonych przed dostępem dzieci.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/298/002

EU/1/04/298/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 grudnia 2004

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 listopada 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawić:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków,
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE – BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Kivexa 600 mg/300 mg tabletki powlekane
abakawir/lamiwudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka powlekana zawiera 600 mg abakawiru (w postaci siarczanu) i 300 mg lamiwudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera żółcień pomarańczową (E110), więcej informacji, patrz: Ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Wyjąć dołączoną do opakowania Kartę Ostrzeżeń, zawiera ona ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku.

UWAGA: W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących reakcje nadwrażliwości należy NATYCHMIAST skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

“Pociągnąć tutaj”

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/298/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

kivexa

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Etykieta zewnętrzna 90 (3 opakowania po 30 tabletek powlekanych) (z blue box) zapakowane w przezroczystą folię

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kivexa 600 mg/300 mg tabletki powlekane
abakawir/lamiwudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 600 mg abakawiru (w postaci siarczanu) i 300 mg lamiwudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera żółcień pomarańczową (E110), więcej informacji, patrz: Ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze zawierające 90 (3 opakowania po 30) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

UWAGA: W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących reakcje nadwrażliwości należy NATYCHMIAST skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/298/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowania zbiorcze po 90 (3 opakowania po 30 tabletek powlekanych) - bez blue box
PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE – BLISTRY
30 TABLETEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kivexa 600 mg/300 mg tabletki powlekane
abakawir/lamiwudyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 600 mg abakawiru (w postaci siarczanu) i 300 mg lamiwudyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera żółcień pomarańczową (E110), więcej informacji, patrz: Ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych
Element opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Wyjąć dołączoną do opakowania Kartę Ostrzeżeń, zawiera ona ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku.

UWAGA: W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących reakcje nadwrażliwości należy NATYCHMIAST skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

“Pociągnąć tutaj”

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

kivexa

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kivexa 600 mg/300 mg tabletki

abakawir/lamiwudyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ViiV Healthcare BV

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

KIVEXA TABLETKI KARTA OSTRZEŻEŃ

STRONA 1

WAŻNE - KARTA OSTRZEŻEŃ
Kivexa (abakawir/lamiwudyna) tabletki
Kartę należy mieć zawsze przy sobie.

Ponieważ Kivexa zawiera abakawir, u niektórych pacjentów przyjmujących lek Kivexa może rozwinąć się reakcja nadwrażliwości (ciężka reakcja uczuleniowa), która **może być zagrożeniem życia**, gdy przyjmowanie leku Kivexa będzie kontynuowane.

NALEŻY NATYCHMIAST SKONTAKTOWAĆ SIĘ Z LEKARZEM, który doradzi, czy należy przestać przyjmować lek Kivexa w przypadku:

1) wystąpienia wysypki skórnej LUB

2) wystąpienia jednego lub więcej objawów z przynajmniej DWÓCH z następujących grup:

- gorączka,
- duszność, ból gardła lub kaszel,
- nudności lub wymioty, biegunka lub bóle brzucha,
- silne zmęczenie lub obolałość, lub ogólnie złe samopoczucie.

W przypadku zaprzestania przyjmowania leku Kivexa z powodu tej reakcji **NIGDY NIE WOLNO PRZYJĄĆ** ponownie leku Kivexa, ani żadnego innego leku zawierającego abakawir (np. Ziagen, Triumeq lub Trizivir), gdyż **w ciągu kilku godzin** może wystąpić zagrażające życiu obniżenie ciśnienia krwi lub zgon.

(patrz druga strona karty)

STRONA 2

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym w przypadku podejrzenia wystąpienia reakcji nadwrażliwości na lek Kivexa. Wpisać poniżej dane lekarza prowadzącego:

Lekarz:

Nr telefonu:

Jeżeli lekarz prowadzący nie jest dostępny, należy natychmiast szukać innej pomocy medycznej (np. oddział pomocy doraźnej najbliższego szpitala).

W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących leku Kivexa, należy skontaktować się z:
[wpisać nazwę i numer telefonu lokalnego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego]

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Kivexa 600 mg/300 mg tabletki powlekane abakawir/lamiwudyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

WAŻNE – Reakcje nadwrażliwości

Kivexa zawiera abakawir (który jest również substancją czynną takich leków jak **Trizivir, Triumeq i Ziagen**). U niektórych pacjentów przyjmujących abakawir może rozwinąć się **reakcja nadwrażliwości** (ciężka reakcja uczuleniowa), która może zagrażać życiu, jeśli będą kontynuować przyjmowanie leków zawierających abakawir.

Konieczne jest uważne przeczytanie całości informacji zamieszczonych w ramce zatytułowanej ‘Reakcje nadwrażliwości’, w punkcie 4.

W opakowaniu leku Kivexa znajduje się **Karta Ostrzeżeń**, aby przypomnieć pacjentowi i personelowi medycznemu o nadwrażliwości na abakawir. **Kartę należy wyjąć z opakowania i nosić przy sobie przez cały czas.**

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Kivexa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Kivexa
3. Jak stosować lek Kivexa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Kivexa
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Kivexa i w jakim celu się go stosuje

Lek Kivexa jest stosowany u dorosłych, młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 25 kg w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV).

Kivexa zawiera dwie substancje czynne stosowane w leczeniu zakażenia HIV: abakawir i lamiwudynę. Należą one do grupy leków przeciwretrowirusowych, nazywanych *nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI)*.

Kivexa nie powoduje całkowitego wyleczenia z zakażenia HIV; lek ten zmniejsza liczbę wirusów HIV w organizmie pacjenta oraz utrzymuje ją na niskim poziomie. Zwiększa on także liczbę komórek CD4 we krwi. Komórki CD4 to rodzaj białych krwinek, które pełnią istotną rolę, wspomagając organizm w zwalczaniu zakażeń.

Nie wszyscy pacjenci reagują na leczenie lekiem Kivexa w ten sam sposób. Skuteczność leczenia będzie kontrolowana przez lekarza prowadzącego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Kivexa

Kiedy nie stosować leku Kivexa

- Jeśli pacjent ma **uczulenie** (*nadwrażliwość*) na abakawir (lub jakikolwiek inny lek zawierający abakawir – np. **Trizivir**, **Triumeq** lub **Ziagen**), lamiwudynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Należy uważnie przeczytać wszystkie informacje o reakcjach nadwrażliwości, zawarte w punkcie 4.

Należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym, jeśli pacjent przypuszcza, że zaistniały u niego opisane powyżej okoliczności. Nie przyjmować leku Kivexa.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Kivexa

Niektórzy pacjenci stosujący lek Kivexa lub inne skojarzone leczenie zakażenia HIV są bardziej narażeni na wystąpienie ciężkich działań niepożądanych. Pacjent powinien wiedzieć o tym dodatkowym ryzyku:

- jeśli pacjent ma **umiarkowaną lub ciężką chorobę wątroby**,
- jeśli kiedykolwiek w przeszłości u pacjenta występowały **choroby wątroby**, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C (jeśli pacjent ma zapalenie wątroby typu B, nie powinien przerywać stosowania leku Kivexa bez zalecenia lekarza, ponieważ może nastąpić nawrót zapalenia wątroby),
- jeśli pacjent ma **dużą nadwagę** (szczególnie w przypadku kobiet),
- jeśli pacjent ma **problemy z nerkami**.

Przed przyjęciem leku Kivexa należy poinformować lekarza, jeśli którekolwiek z powyższych okoliczności dotyczą pacjenta. Lekarz może w trakcie leczenia zalecić wykonanie dodatkowych badań kontrolnych, w tym badania krwi. **Więcej informacji, patrz punkt 4.**

Reakcje nadwrażliwości na abakawir

Nawet u pacjentów, którzy nie mają genu HLA-B*5701, może wystąpić **reakcja nadwrażliwości** (ciężka reakcja uczuleniowa).

Należy uważnie przeczytać informacje o reakcjach nadwrażliwości zawarte w punkcie 4 tej ulotki.

Ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych

Nie można wykluczyć, że abakawir może zwiększać ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują problemy sercowo-naczyniowe, jeśli pacjent pali tytoń lub występują u niego inne choroby, które mogą zwiększać ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, takie jak wysokie ciśnienie krwi lub cukrzyca. Nie należy przerywać stosowania leku Kivexa, chyba że zaleci to lekarz prowadzący.

Zwracanie uwagi na ważne objawy

U niektórych pacjentów przyjmujących leki stosowane w zakażeniu HIV, mogą wystąpić inne powikłania, które mogą być ciężkie. Pacjent powinien zapoznać się z informacjami o ważnych oznakach i objawach, na które powinien zwrócić uwagę podczas stosowania leku Kivexa.

Należy przeczytać informację ‘Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażeń HIV’ zawartą w punkcie 4 tej ulotki.

Lek Kivexa a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, w tym lekach pochodzenia roślinnego oraz innych lekach kupionych bez recepty.

Jeśli pacjent rozpoczyna stosowanie nowego leku podczas stosowania leku Kivexa, należy pamiętać, aby powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu lub farmaceucie.

Nie przyjmować następujących leków z lekiem Kivexa:

- emtrycytabina, stosowana w leczeniu **zakażenia HIV**,
 - inne produkty lecznicze zawierające lamiwudynę, stosowane w leczeniu **zakażenia HIV** lub **wirusowego zapalenia wątroby typu B**,
 - duże dawki **trimetoprymu z sulfametoksazolem** (antybiotyk),
 - kladrybina, stosowana w leczeniu **białaczki włochatokomórkowej**.
- Należy poinformować lekarza prowadzącego**, jeśli pacjent jest leczony którymkolwiek z tych leków.

Niektóre leki oddziałują z lekiem Kivexa

Należy do nich:

- **fenytoina**, stosowana w leczeniu **padaczki**.
Jeśli pacjent przyjmuje fenytoinę, **należy poinformować o tym lekarza prowadzącego**. Lekarz prowadzący może zalecić obserwację pacjenta podczas stosowania leku Kivexa.
- **metadon**, stosowany jako **substytut heroiny**. Abakawir zwiększa szybkość usuwania metadonu z organizmu. Pacjenci przyjmujący metadon będą kontrolowani w celu wykrycia objawów odstawienia. Może być konieczna zmiana dawki metadonu.
Jeśli pacjent przyjmuje metadon, **należy poinformować o tym lekarza prowadzącego**.
- leki (zwykle w postaci płynnej) zawierające **sorbitol lub inne alkohole cukrowe** (takie jak ksylitol, mannitol, laktitol lub maltytol), jeśli są stosowane długotrwale.
Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, **należy poinformować o tym lekarza lub farmaceutę**.
- **riocyguat**, stosowany w leczeniu **wysokiego ciśnienia krwi w naczyniach krwionośnych** (w tętnicach płucnych), które transportują krew z serca do płuc. Może być konieczne zmniejszenie dawki riocyguatu przez lekarza prowadzącego, ponieważ abakawir może zwiększać stężenie riocyguatu we krwi.

Ciąża

Nie zaleca się stosowania leku Kivexa w czasie ciąży. Kivexa i podobne leki mogą powodować działania niepożądane u nienarodzonego dziecka. Jeśli pacjentka przyjmowała lek Kivexa w czasie ciąży, lekarz może zlecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży NRTI, korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia HIV przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

Karmienie piersią

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki. Niewielka ilość składników leku Kivexa może również przeniknąć do mleka matki.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, **powinna jak najszybciej skonsultować się** z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Kivexa może powodować działania niepożądane, które mogą wpływać na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Należy porozmawiać z lekarzem o możliwości prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn podczas przyjmowania leku Kivexa.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Kivexa

Lek Kivexa zawiera barwnik zwany żółcieniem pomarańczową (E110), który może powodować reakcje alergiczne u niektórych pacjentów.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Kivexa

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku Kivexa u dorosłych, młodzieży i dzieci o masie ciała 25 kg i więcej to jedna tabletką raz na dobę.

Tabletkę należy połknąć w całości, popijając wodą. Lek Kivexa można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Należy pozostawać w stałym kontakcie z lekarzem prowadzącym

Lek Kivexa pomaga opanować chorobę. Należy przyjmować go codziennie, aby zatrzymać postęp choroby. Mogą nadal pojawiać się inne zakażenia i choroby związane z zakażeniem HIV.

Należy pozostać w stałym kontakcie z lekarzem prowadzącym i nie przerywać stosowania leku Kivexa bez zalecenia lekarza prowadzącego.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Kivexa

Jeśli pacjent przypadkowo przyjął większą niż zalecana dawkę leku Kivexa, należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu lub farmaceucie albo skontaktować się z najbliższym szpitalnym oddziałem ratunkowym w celu uzyskania dalszych porad.

Pominięcie zastosowania leku Kivexa

W przypadku pominięcia dawki leku należy przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe. Kontynuować leczenie jak przedtem. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Ważne jest regularne przyjmowanie leku Kivexa, ponieważ nieregularne przyjmowanie zwiększa ryzyko reakcji nadwrażliwości.

Przerwanie stosowania leku Kivexa

Jeśli pacjent zaprzestanie przyjmować lek Kivexa z jakiegokolwiek przyczyny – szczególnie, jeżeli sądzi, że wystąpiły u niego objawy niepożądane lub jeśli wystąpiła inna choroba:

Należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu przed ponownym rozpoczęciem przyjmowania leku Kivexa. Lekarz sprawdzi, czy występujące objawy mogły być związane z reakcją nadwrażliwości. Jeżeli uzna, że jest możliwy taki związek, **zaleci, aby nigdy nie przyjmować ponownie leku Kivexa ani innego leku zawierającego abakawir (np. Trizivir, Triumeq lub Ziagen).** Ważne jest, aby stosować się do tego zalecenia.

Jeśli lekarz zaleci, aby ponownie zacząć stosowanie leku Kivexa, może poradzić, aby pierwszą dawkę przyjąć w miejscu, gdzie w razie potrzeby będzie łatwy dostęp do pomocy medycznej.

4. Możliwe działania niepożądane

Podczas leczenia zakażenia HIV mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z polepszeniem stanu zdrowia i ze stylem życia oraz niekiedy, w przypadku stężenia lipidów we krwi, z działaniem leków przeciw HIV. Lekarz zaleci badania w celu wykrycia tych zmian.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas leczenia zakażenia HIV nie zawsze jest możliwe stwierdzenie, czy jakiś objaw niepożądany został spowodowany przez lek Kivexa, inne przyjmowane w tym samym czasie leki, czy przez zakażenie HIV. **Z tego powodu bardzo ważne jest, aby poinformować lekarza o wszelkich zmianach w stanie zdrowia.**

Nawet u pacjentów, którzy nie mają genu HLA-B*5701, może wystąpić **reakcja nadwrażliwości** (ciężka reakcja uczuleniowa), opisana w tej ulotce w tabeli „Reakcje nadwrażliwości”.

Bardzo ważne jest, aby przeczytać i zrozumieć treść informacji na temat tej ciężkiej reakcji.

Oprócz wymienionych poniżej działań niepożądanych leku Kivexa, podczas stosowania skojarzonego leczenia zakażenia HIV mogą wystąpić także inne objawy.

Ważne jest, aby przeczytać informację ‘Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV’, zamieszczoną poniżej.

Reakcje nadwrażliwości

Kivexa zawiera **abakawir** (który jest również substancją czynną leków **Trizivir**, **Triumeq** i **Ziagen**). Abakawir może wywoływać ciężką reakcję uczuleniową znaną jako reakcja nadwrażliwości. Te reakcje nadwrażliwości obserwowano częściej u pacjentów przyjmujących leki zawierające abakawir.

U kogo mogą wystąpić te reakcje?

U każdego pacjenta przyjmującego lek Kivexa może wystąpić reakcja nadwrażliwości na abakawir, mogąca zagrażać życiu, jeśli przyjmowanie leku Kivexa będzie kontynuowane.

Prawdopodobieństwo wystąpienia tej reakcji jest większe u ludzi mających gen zwany **HLA-B*5701** (jednakże nawet jeśli pacjent nie ma tego genu, reakcja nadwrażliwości może wystąpić). Zanim lekarz przepisze lek Kivexa pacjentowi, powinien zbadać, czy pacjent ma ten gen. **Jeżeli pacjent wie, że ma ten gen, powinien poinformować o tym lekarza przed rozpoczęciem przyjmowania leku Kivexa.**

Reakcja nadwrażliwości rozwinęła się u około 3 do 4 na każdych 100 pacjentów bez genu zwanego HLA-B*5701, otrzymujących abakawir w badaniu klinicznym.

Jakie są objawy?

Najczęściej obserwowane objawy tej reakcji, to:

- **gorączka** (wysoka temperatura) i **wysypka skórna**.

Innymi często obserwowanymi objawami są:

- nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha (żołądka) i silne zmęczenie.

Inne objawy mogą obejmować:

Bóle stawów lub mięśni, obrzęk szyi, duszność, ból gardła, kaszel, sporadycznie ból głowy, stan zapalny oczu (zapalenie spojówek), owrzodzenie jamy ustnej, niskie ciśnienie krwi, mrowienie lub drętwienie dłoni lub stóp.

Kiedy mogą wystąpić te reakcje?

Objawy reakcji alergicznej mogą pojawić się w dowolnym momencie stosowania leku Kivexa, ale najczęściej występują one w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli:

- 1** wystąpi wysypka skórna LUB
- 2** wystąpią objawy z co najmniej 2 następujących grup:
 - gorączka,

- duszność, ból gardła lub kaszel,
- nudności lub wymioty, biegunka lub bóle brzucha,
- silne zmęczenie lub obolałość, lub ogólne złe samopoczucie.

Lekarz prowadzący może zalecić przerwanie stosowania leku Kivexa.

Jeśli pacjent przestanie przyjmować lek Kivexa

Jeśli pacjent przestanie przyjmować lek Kivexa z powodu reakcji nadwrażliwości, już **NIGDY NIE MOŻE PONOWNIE przyjąć leku Kivexa ani innego leku zawierającego abakawir (np. Trizivir, Triumeq lub Ziagen)**, gdyż w ciągu kilku godzin ciśnienie krwi może niebezpiecznie się zmniejszyć, co może doprowadzić do zgonu.

Jeśli pacjent przestanie przyjmować lek Kivexa z jakiegokolwiek przyczyny - szczególnie z powodu przypuszczalnego wystąpienia działań niepożądanych lub innej choroby:

Należy porozmawiać z lekarzem przed ponownym rozpoczęciem przyjmowania leku. Lekarz sprawdzi, czy występujące objawy mogły być związane z reakcją nadwrażliwości. Jeżeli uzna, że jest możliwy taki związek, **zaleci, aby nigdy nie przyjmować ponownie leku Kivexa ani innego leku zawierającego abakawir (np. Trizivir, Triumeq lub Ziagen).** Ważne jest, aby stosować się do tego zalecenia.

Sporadycznie występowały reakcje nadwrażliwości, kiedy abakawir rozpoczęto ponownie stosować u pacjentów, u których przed zaprzestaniem leczenia wystąpił tylko jeden z objawów reakcji nadwrażliwości podanych w Karcie Ostrzeżeń.

Bardzo rzadko reakcje nadwrażliwości obserwowano u pacjentów rozpoczynających ponowne przyjmowanie abakawiru, u których nie występowały objawy reakcji nadwrażliwości przed zaprzestaniem jego przyjmowania.

Jeśli lekarz zaleci, aby ponownie zacząć stosowanie leku Kivexa, może poradzić, aby pierwszą dawkę przyjąć w miejscu, gdzie w razie potrzeby będzie łatwy dostęp do pomocy medycznej.

Jeśli pacjent jest uczulony na lek Kivexa, należy zwrócić cały nieużyty zapas leku Kivexa, w celu właściwego zniszczenia go. Należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Opakowanie leku Kivexa zawiera **Kartę Ostrzeżeń**, która przypomina pacjentowi i personelowi medycznemu o reakcjach nadwrażliwości. **Kartę tę należy odłączyć i nosić przez cały czas przy sobie.**

Częste działania niepożądane

Mogą występować **nie częściej niż u 1 na 10** pacjentów:

- reakcje nadwrażliwości,
- ból głowy,
- wymioty,
- nudności,
- biegunka,
- ból brzucha,
- utrata apetytu,
- zmęczenie, brak energii,
- gorączka (wysoka temperatura),
- ogólne złe samopoczucie,
- trudności w zasypianiu (*bezsenność*),
- ból mięśni i uczucie dyskomfortu,
- bóle stawów,

- kaszel,
- podrażnienie nosa lub wodnisty katar,
- wysypka skórna,
- wypadanie włosów.

Niezbyt częste działania niepożądane

Mogą występować **nie częściej niż u 1 na 100** pacjentów i mogą być widoczne w wynikach badań krwi:

- mała liczba krwinek czerwonych we krwi (*niedokrwistość*) lub mała liczba krwinek białych (*neutropenia*),
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych,
- zmniejszenie liczby płytek krwi, biorących udział w procesie krzepnięcia (*małopłytkowość*).

Rzadkie działania niepożądane

Mogą występować **nie częściej niż u 1 na 1000** pacjentów:

- zaburzenia dotyczące wątroby, jak żółtaczka, powiększenie wątroby lub stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby,
- zapalenie trzustki,
- rozpad tkanki mięśniowej.

Rzadkie działania niepożądane, mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- zwiększenie aktywności enzymu zwanego *amylazą*.

Bardzo rzadkie działania niepożądane

Mogą występować **nie częściej niż u 1 na 10 000** pacjentów:

- drętwienie, uczucie mrowienia,
- uczucie osłabienia kończyn,
- wysypka skórna, mogąca tworzyć pęcherzyki, wyglądające jak małe tarczki (ciemniejsze punkty w środku z otaczającym przejaśnieniem i ciemnym pierścieniem na krawędzi) (*rumień wielopostaciowy*),
- rozległa wysypka z pęcherzykami i złuszczeniem naskórka, zwłaszcza wokół ust, nosa, oczu i narządów płciowych (*zespół Stevensa-Johnsona*) i cięższa postać ze złuszczeniem naskórka na powierzchni większej niż 30% powierzchni ciała (*toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*),
- kwasica mleczanowa (nadmiar kwasu mlekowego we krwi).

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy pilnie skontaktować się z lekarzem.

Bardzo rzadkie działania niepożądane, które mogą być widoczne w wynikach badań krwi:

- niewydolność szpiku kostnego do wytwarzania nowych krwinek czerwonych (*wybiórcza aplazja czerwonych krwinek*).

Jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane

Należy powiadomić lekarza prowadzącego lub farmaceutę, jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce.

Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV

Terapia skojarzona, taka jak stosowanie leku Kivexa, może wywoływać podczas leczenia zakażenia HIV rozwój innych schorzeń.

Objawy zakażenia i stanu zapalnego

Mogą gwałtownie rozwinąć się dawne zakażenia

U osób z zaawansowanym zakażeniem HIV (AIDS) dochodzi do osłabienia układu odpornościowego i są one bardziej narażone na rozwój ciężkich zakażeń (*zakażeń oportunistycznych*). Zakażenia takie mogą być „utajone” i mogą nie być wykrywane przez osłabiony układ odpornościowy do czasu rozpoczęcia leczenia. Po rozpoczęciu leczenia układ odpornościowy staje się silniejszy i może zwalczać zakażenia, co może powodować objawy zakażenia lub stanu zapalnego. Objawy zazwyczaj obejmują **gorączkę** oraz niektóre z następujących objawów:

- ból głowy,
- ból brzucha,
- trudności w oddychaniu.

W rzadkich przypadkach, gdy układ odpornościowy staje się silniejszy, może on również atakować zdrowe tkanki organizmu (*zaburzenia autoimmunologiczne*). Objawy zaburzeń autoimmunologicznych mogą rozwinąć się wiele miesięcy po rozpoczęciu przyjmowania leku w leczeniu zakażenia HIV. Objawy mogą obejmować:

- kołatanie serca (szybkie lub nieregularne bicie serca) lub drżenia,
- nadreaktywność (nadmierne pobudzenie psychoruchowe),
- osłabienie rozpoczynające się w rękach i stopach, a następnie postępujące w kierunku tułowia.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy zakażenia lub stanu zapalnego bądź w przypadku zauważenia któregośkolwiek z powyższych objawów:

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Nie należy przyjmować innych leków stosowanych w zakażeniach bez zalecenia lekarza.

Mogą wystąpić schorzenia kości

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciw HIV może rozwinąć się zaburzenie kości zwane *martwicą kości*. Następuje wówczas obumarcie części tkanki kostnej spowodowane ograniczeniem dopływu krwi do kości. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego schorzenia jest większe u pacjentów, którzy:

- przez dłuższy czas stosują skojarzone leczenie,
- dodatkowo stosują leki przeciwzapalne zwane kortykosteroidami,
- piją alkohol,
- mają bardzo słaby układ odpornościowy,
- mają nadwagę.

Objawy martwicy kości obejmują:

- sztywność stawów,
- bóle (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach),
- trudności w poruszaniu się.

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów:

Należy powiadomić lekarza prowadzącego.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#)*. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Kivexa

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30° C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których już się nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Kivexa

Substancjami czynnymi w każdej tabletkce powlekanej Kivexa są 600 mg abakawiru (w postaci siarczanu) i 300 mg lamiwudyny.

Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, karboksymetyloskrobia sodowa i magnezu stearynian w rdzeniu tabletki. Otoczka tabletki zawiera Opadry Orange YS-1-13065-A, zawierający hypromelozę, tytanu dwutlenek, makrogol 400, polisorbat 80 i żółcień pomarańczową FCF (E110).

Jak wygląda lek Kivexa i co zawiera opakowanie

Po jednej stronie tabletek powlekanych Kivexa wytłoczony jest symbol 'GS FC2'. Tabletki są pomarańczowe, w kształcie kapsułek i dostępne są w blistrach zawierających 30 tabletek lub w zestawach blistrów zawierających 90 (3x30) tabletek.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji abakawir/lamiwudyna, wnioski naukowe przyjęte przez komitet PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych literaturowych na temat zdarzeń sercowo-naczyniowych dotyczących abakawiru, w tym prawdopodobnego mechanizmu działania, komitet PRAC uznaje, że należy zmienić ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania produktów zawierających abakawir, aby odpowiednio odzwierciedlały aktualny stan wiedzy na temat zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz, zgodnie z aktualnymi wytycznymi terapeutycznymi, że w drukach informacyjnych produktu należy zamieścić również zalecenie zniechęcające do stosowania produktów zawierających abakawir u pacjentów z wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. Komitet PRAC stwierdził, że należy odpowiednio zmienić druki informacyjne produktów zawierających abakawir/lamiwudynę.

Po zapoznaniu się z zaleceniem komitetu PRAC, komitet CHMP zgadza się z ogólnymi wnioskami i podstawami zalecenia PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji abakawir/lamiwudyna, komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) abakawir/lamiwudynę pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.