

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kivexa 600 mg/300 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества

Сънсет жълто (E110) 1,7 mg в една таблетка

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Kivexa е комбинация с фиксирана доза от два нуклеозидни аналога (абакавир и ламивудин). Показана е в комбинираната антиретровирусна терапия за лечение на инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (HIV) при възрастни и подрастващи над 12 години.

Данните за ползата от комбинацията абакавир/ламивудин, приложена веднъж дневно като част от комбинираната антиретровирусна терапия, основно се базират на резултатите от едно проучване, проведено при първично асимптомни възрастни пациенти, при които не е провеждана терапия до момента (вж. точки 4.4 и 5.1).

Преди започване на лечението с абакавир на всеки инфектиран с HIV пациент, независимо от расовия му произход, трябва да бъде направен скрининг за носителство на HLA-B*5701 алел. Абакавир не трябва да се използва при пациенти, за които е известно, че имат HLA-B*5701 алел, освен ако при тези пациенти няма друга терапевтична възможност, според резултатите от предшествашото лечение и тестването на резистентността (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Препоръчителната доза Kivexa при възрастни и подрастващи е една таблетка веднъж дневно.

Kivexa не трябва да се прилага при възрастни и подрастващи с тегло под 40 kg, тъй като таблетката е с фиксирана доза и дозата не може да бъде намалена.

Kivexa може да се приема с или без храна.

Ківеха е таблетка с фиксирана доза и не трябва да се предписва на пациенти, при които е необходима корекция на дозировката. Абакавир или ламивудин са налични като отделни лекарствени продукти за случаите, когато се налага прекратяване или корекция на дозата на едно от активните вещества. В тези случаи лекарят следва да има предвид информацията за тези лекарствени продукти.

Бъбречно увреждане: Употребата на Ківеха при пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min не се препоръчва (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане: Няма данни при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане, затова не се препоръчва приложение на Ківеха, освен при доказана необходимост. При пациенти с лека и умерена степен на чернодробно увреждане е необходимо внимателно проследяване и се препоръчва при възможност проследяване на плазмените нива на абакавир (вж. точка 4.4 и 5.2). Ківеха е противопоказана при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Пациенти в напреднала възраст: Няма данни за фармакокинетиката на Ківеха при пациенти на възраст над 65 години. Препоръчително е да се обръща специално внимание при тази възрастова група поради възрастово свързаните промени каквито са понижаването на бъбречната функция и промените в хематологичните показатели.

Деца: Ківеха не се препоръчва за лечение при деца под 12 години, тъй като не може да се направи необходимата корекция на дозата.

4.3 Противопоказания

Ківеха е противопоказана при пациенти с известна свръхчувствителност към активните вещества или някое от помощните вещества. Виж ИНФОРМАЦИЯ ЗА РЕАКЦИИТЕ НА СВРЪХЧУВСТВИТЕЛНОСТ КЪМ АБАКАВИР В ОГРАДЕНОТО КАРЕ в точка 4.4 и 4.8.

Пациенти с тежко чернодробно увреждане.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В този раздел са включени специалните предупреждения и предпазни мерки, отнасящи се до абакавир и ламивудин. Няма допълнителни предпазни мерки и предупреждения, отнасящи се до Ківеха.

Реакция на свръхчувствителност (виж и точка 4.8)

Приблизително 5 % от пациентите, приемали абакавир по време на клиничните изпитвания, са развили реакция на свръхчувствителност. Някои от тези случаи са били животозастрашаващи и са завършили летално въпреки взетите предпазни мерки.

Проучванията показват, че носителството на HLA-B*5701 алел е свързано със значително по-висок риск за поява на реакция на свръхчувствителност към абакавир. Базирайки се на проспективното проучване CAN 106030 (PREDICT-1), използването на скрининг за HLA-B*5701 алел преди терапията и избягване след това на употребата на абакавир при пациентите с този алел, намалява значително честотата на реакциите на свръхчувствителност към абакавир. При популации, сходни с участвалите в проучването PREDICT-1, е изчислено, че 48% до 61% от пациентите с HLA-B*5701 алел ще развият реакция на свръхчувствителност в хода на лечението с абакавир в сравнение с 0% до 4% от пациентите, които нямат HLA-B*5701 алел.

Тези резултати съответстват на получените в предишни ретроспективни проучвания.

Следователно, преди започване на лечение с абакавир на всеки HIV-инфектиран пациент, независимо от расовия му произход, трябва да бъде направен скрининг за носителство на HLA-B*5701 алел. Абакавир не трябва да се използва при пациенти, за които е известно, че носят HLA-B*5701 алел, освен ако при тези пациенти няма друга терапевтична възможност, според резултатите от предшестващото лечение и тестването на резистентността (вж. точки 4.1).

При всеки пациент, лекуван с абакавир, клиничната диагноза на подозирана реакция на свръхчувствителност трябва да остане водеща при вземане на клиничното решение. Важно е да се отбележи, че част от пациентите с клинично подозирана реакция на свръхчувствителност не носят HLA-B*5701. Ето защо, в случай че реакцията на свръхчувствителност не може да бъде изключена по клинични признаци, дори при липса на HLA-B*5701 алел е важно приемът на абакавир да бъде трайно преустановен и да не бъде възобновяван, тъй като е възможна тежка или даже фатална реакция.

Епикутанният тест е използван като научноизследователско средство при проучването PREDICT-1, но не е пригоден за клинична работа с пациентите и затова не трябва да се използва в клинични условия.

- **Описание**

Реакциите на свръхчувствителност се характеризират със симптоматика на полиорганни поражения. Фебрилитет и/или кожен обрив се наблюдават в почти всички случаи.

Други признаци и симптоми могат да бъдат: респираторни признаци и симптоми - като например диспнея, възпаление на гърлото, кашлица и абнормални находки при рентгеново изследване на гръдния кош (главно инфилтрати, които могат да бъдат ограничени); гастроинтестинална симптоматика – гадене, повръщане, диария или коремна болка. **Те може да насочат клинициста към неправилна диагноза на свръхчувствителността като заболяване на дихателните пътища (пневмония, бронхит, фарингит) или гастроентерит.** Други често наблюдавани признаци или симптоми на реакция на свръхчувствителност могат да включват сънливост или неразположение, както и мускулно-скелетна симптоматика (миалгия, в редки случаи миолиза, артралгия).

Симптоматиката, свързана с тази реакция на свръхчувствителност, се влошава при продължаване на лечението и може да се окаже животозастрашаваща. Симптомите обикновено отшумяват след преустановяване приема на абакавир.

- **Лечение**

Обикновено реакциите на свръхчувствителност се проявяват през първите 6 седмици на лечението с абакавир. Такива реакции, обаче, **могат да се появят по всяко време през периода на лечение.** Пациентите трябва да бъдат под редовно лекарско наблюдение, особено през първите два месеца от лечението с абакавир, когато се препоръчва консултация с лекаря на всеки две седмици.

Пациентите с диагноза за реакция на свръхчувствителност по време на лечението **ТРЯБВА незабавно да преустановят приема на Kivexa.**

НИКОГА НЕ ТРЯБВА да се започва отново лечение с Kivexa, както и с всеки друг лекарствен продукт, съдържащ абакавир (Ziagen или Trizivir), ако то веднъж е прекратено поради проявена реакция на свръхчувствителност. Възобновяване на лечението с абакавир след реакция на свръхчувствителност води до ново бързо развитие на симптомите в рамките на часове. При повторна поява, симптомите обикновено са по-тежки от първоначалните и могат да включват

животозастрашаваща хипотония и смърт.

За да се избегне забавянето на диагностицирането и да се сведе до минимум рискът от животозастрашаваща реакция на свръхчувствителност, приемът на Kivexa трябва да се преустанови окончателно в случай че свръхчувствителността не може да се изключи напълно, дори да са възможни други диагнози (заболяване на дихателната система, грипоподобно заболяване, гастроентерит или реакции към други лекарства).

Специално внимание трябва да се обърне на пациенти, започващи терапия с Kivexa, които приемат едновременно други лекарствени продукти, причиняващи кожна токсичност (например, нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза). Това е необходимо, защото за момента е трудно да се отидиференцират кожни обриви вследствие употребата на тези продукти от реакции на свръхчувствителност, свързани с абакавир.

- **Поведение след прекъсване на лечението с Kivexa**

В случай че приемът на Kivexa е бил преустановен поради каквато и да е причина и се разглежда въпросът за възобновяване на лечението, причината за прекъсването трябва да бъде точно установена, за да се прецени дали пациентът е имал прояви на свръхчувствителност. **В случай че реакция на свръхчувствителност не може да се изключи напълно, приемът на Kivexa или на който и да е друг лекарствен продукт, съдържащ абакавир (Ziagen или Trizivir), не трябва да се подновява.**

При възобновяване приема на абакавир от пациенти, които преди преустановяването на приема на абакавир вече са проявили само един от съществените симптоми на свръхчувствителност (кожен обрив, висока температура, стомашночревна, респираторна симптоматика или сънливост и неразположение), се наблюдава бързонастъпваща реакция на свръхчувствителност, включително животозастрашаващо състояние. Най-честият изолиран симптом на реакция на свръхчувствителност е кожният обрив. В много редки случаи се съобщават реакции на свръхчувствителност и при пациенти, които възобновяват лечението, **но не са имали предхождащи прояви на реакция на свръхчувствителност.** И при двата случая, ако се реши възобновяване на приема на абакавир, пациентът трябва да бъде поставен при условия, позволяващи незабавна медицинска помощ.

- **Важна информация за пациента**

Предписващите специалисти трябва да се уверят, че пациентите са напълно информирани за реакцията на свръхчувствителност, както следва:

- Трябва да е известно на пациентите, че съществува вероятност за развитие на реакция на свръхчувствителност към абакавир, която може да доведе до опасни за живота реакции или смърт.
- При проява на симптоми, вероятно свързани с реакция на свръхчувствителност, пациентите **ТРЯБВА НЕЗАБАВНО ДА УВЕДОМЯТ** лекуващия лекар.
- На пациентите със свръхчувствителност към абакавир трябва да се напомни никога да не приемат отново Kivexa или който и да е друг лекарствен продукт, съдържащ абакавир (Ziagen или Trizivir).
- За да се избегне самоволното възобновяване на терапията с абакавир, пациентът с проявена реакция на свръхчувствителност трябва да върне останалото неупотребено количество Kivexa таблетки в съответствие с местните изисквания и да се консултира с лекаря или

фармацевта.

- Пациентите, които поради някаква причина са преустановили приема на Kivexa, и по-специално, ако причината е била възможна реакция или заболяване вследствие на свръхчувствителност, трябва да бъдат уведомени да се обръщат към лекаря преди сами да възобновят терапията.
- Пациентът трябва да бъде информиран за важността на редовния прием на Kivexa.
- На всеки пациент трябва да се напомни да прочете внимателно листовката, приложена към всяка опаковка.
- На пациентите трябва да се напомни и колко важно е да откъснат сигналната карта от картонената опаковка и да я носят винаги със себе си.

Лактатна ацидоза: При употреба на нуклеозидни аналози се описва лактатна ацидоза, обикновено комбинирана с хепатомегалия и чернодробна стеатоза. Ранни симптоми (симптоматична хиперлактатемия) включват леки симптоми от страна на храносмилателната система (гадене, повръщане и коремна болка), неспецифично неразположение, загуба на апетит, загуба на тегло, респираторни симптоми (бързо и/или дълбоко дишане) или неврологични симптоми (вкл. двигателна слабост).

Лактатната ацидоза е свързана с висока смъртност и може да бъде придружена от панкреатит, чернодробна недостатъчност или бъбречна недостатъчност.

Лактатната ацидоза обикновено се наблюдава след няколко месеца лечение.

Лечението с нуклеозидни аналози трябва да се прекрати при установяване на симптоматична хиперлактатемия и метаболитна/лактатна ацидоза, прогресивна хепатомегалия, или бързо покачване на нивата на аминотрансферазите.

Нуклеозидните аналози трябва да се прилагат с повишено внимание при всички пациенти (особено при жени със затлъстяване) с хепатомегалия, хепатит или други известни рискови фактори за развитие на чернодробно заболяване и чернодробна стеатоза (вкл. някои лекарствени продукти и алкохол). Пациентите, ко-инфектирани с хепатит С и лекувани с алфа интерферон и рибавирин, могат да представляват група със специален риск.

Необходимо е да се проследява внимателно състоянието на пациентите с повишен риск от лактатна ацидоза.

Липодистрофия: Комбинираната антиретровирусна терапия е свързана с преразпределение на телесните мазнини (липодистрофия) при HIV пациенти. Дълготрайните последствия от тези ефекти понастоящем не са известни. Не е напълно установен и механизъмът, по който се появяват. Съществува хипотеза за връзката между висцералната липоматоза и протеазните инхибитори (PI), както и между липоатрофията и нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI). Повишеният риск от липодистрофия се свързва с индивидуални фактори като напреднала възраст, както и с фактори от страна на самото лекарство като по-продължителна антиретровирусна терапия и свързани с нея метаболитни нарушения. Клиничният преглед трябва да включва и оценка на физически белези за преразпределение на мазнините. Трябва да се обмисли измерване нивата на серумните липиди и кръвната захар на гладно. Нарушенията в липидната обмяна трябва да бъдат овладявани по клинично приетите начини (вж. точка 4.8).

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

Клинични проучвания: Ползата от комбинацията абакавир и ламивудин с приложение веднъж дневно се базира основно на резултатите от едно проучване, извършено с тях и с ефавиренц при възрастни пациенти, при които не е провеждана антиретровирусна терапия до момента (вж. точка 5.1).

Тройна нуклеозидна терапия: Съобщавани са случаи на висока честота на вирусологичен неуспех и поява на резистентност в ранен стадий, когато абакавир и ламивудин са комбинирани с тенофовир дизопроксил фумарат, със схема на приложение веднъж дневно.

Чернодробно заболяване: Ако ламивудин се използва едновременно за лечение на HIV и HBV, допълнителна информация относно използването на ламивудин за лечение на инфекция с хепатит В вирус е налична в Кратката характеристика на продукта Zeffix.

Безопасността и ефикасността на Kivexa не са установени при пациенти със съпътстващи значителни чернодробни увреждания. Kivexa е противопоказана при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

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

Ако приемът на Kivexa се прекъсне при пациенти, ко-инфектирани с хепатит В вирус, се препоръчва периодично мониториране, както на функционалните чернодробни тестове, така и на маркерите за HBV репликация, тъй като спирането на приема на ламивудин може да доведе до силна екзацербация на хепатита (вж. Кратка характеристика на продукта Zeffix).

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

Митохондриална дисфункция: В изследвания *in vitro* и *in vivo* е установено, че нуклеозидните и нуклеотидните аналози причиняват различно по степен увреждане на митохондриите. Съобщавани са случаи на митохондриална дисфункция при HIV-отрицателни новородени, изложени на действието на нуклеозидни аналози *in utero* и/или постнатално. Основните нежелани ефекти, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези нарушения често са преходни. Съобщавани са и някои късно появяващи се неврологични нарушения (хипертония, гърч, патологично поведение). Засага не е установено дали неврологичните нарушения са временни или постоянни. Всяко дете, което е било изложено *in utero* на действието на нуклеозидни или нуклеотидни аналози, дори HIV-отрицателните деца, трябва да бъде проследено клинично и с лабораторни изследвания, както и да бъде цялостно изследвано за възможна митохондриална дисфункция, в случай на съответни признаци и симптоми. Тези заключения не променят настоящите национални препоръки за използване на антиретровирусната терапия при бременни жени като превенция на вертикалната трансмисия на HIV.

Синдром на имунна реактивация: При HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) може да се прояви възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени, която да доведе до сериозно клинично състояние или до влошаване на симптоматиката. Тези реакции са наблюдавани обикновено в рамките на първите няколко седмици или месеци след началото на CART. Такива примери са цитомегаловирусният ретинит, генерализираната и/или огнищната микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*. Всички симптоми на възпаление трябва да се оценят и да се започне лечение, когато е необходимо.

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

Помощни вещества: Kivexa съдържа азо оцветителя сънсет жълто, който може да причини алергични реакции.

Опортюнистични инфекции: Пациентите трябва да бъдат предупредени, че Kivexa или която и да било друга антиретровирусна терапия, не лекува HIV инфекцията и че те все още могат да развият опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV инфекцията. Поради това пациентите трябва да останат под активното наблюдение на лекари с опит в лечението на свързаните с HIV заболявания.

Предаване на HIV: Пациентите трябва да бъдат информирани, че приемът на Kivexa не предпазва от предаване на HIV- вируса по кръвен или полов път. За предпазване от заразяване на други хора е необходимо да продължат да се вземат съответни предпазни мерки.

Миокарден инфаркт: Обсервационни изпитвания показват връзка между миокарден инфаркт и употребата на абакавир. Изследваните са главно пациенти, приемали антиретровирусна терапия. Данните от клинични изпитвания показват ограничен брой миокардни инфаркти и не могат да изключат малко увеличение на риска. Общо съществуващите данни от наблюдавани кохорти и от рандомизирани изпитвания показват известна непоследователност, поради което не могат нито да потвърдят, нито да отхвърлят причинно-следствената връзка между лечението с абакавир и риска от миокарден инфаркт. Досега няма установен биологичен механизъм, който да обяснява потенциалното увеличение на риска. Когато се предписва Kivexa, трябва да се предприемат действия за минимизиране на всички рискови фактори, които могат да се променят (напр. пушене, хипертония и хиперлипидемия).

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

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

Абакавир и ламивудин не се метаболизират значимо от цитохром P450 ензимите (каквито са CYP 3A4, CYP 2C9 или CYP 2D6), нито инхибират или индуцират тази ензимна система. Поради това, има малка вероятност за взаимодействия с антиретровирусни протеазни инхибитори, нуклеозиди и други лекарствени продукти, които се метаболизират от основни ензими на P450 системата. Взаимодействията, изброени по-долу не би трябвало да се смятат за прекалено изчерпателни, но са показателни за групите лекарствени продукти, на които трябва да се обърне внимание.

Взаимодействия, отнасящи се до абакавир

Мощни ензимни индуктори като рифампицин, фенобарбитал и фенитоин могат слабо да понижат плазмените концентрации на абакавир, поради влиянието си върху УДФ-глюкуронилтрансферазата.

Метаболизмът на абакавир се променя при едновременен прием с етанол, като площта под кривата (AUC) на абакавир се повишава с около 41 %. Тази промяна не се приема за клинично значима. Абакавир не повлиява метаболизма на етанол.

Ретиноидните съединения се елиминират посредством алкохол дехидрогеназата. Възможно е взаимодействието с абакавир, но то не е изследвано.

Във фармакокинетично проучване при едновременен прием на 600 mg абакавир два пъти дневно и метадон е установено намаляване на $C_{\max}$ с 35 % и удължаване с 1 час на $t_{\max}$ за абакавир, но площта под кривата (AUC) остава непроменена. Промените във фармакокинетиката на абакавир не се считат за клинично значими. В това проучване абакавир повишава средния системен клирънс на метадон с 22 %. Ето защо не може да бъде изключена индукция на метаболизиращите лекарството ензими. Пациентите, които се лекуват с метадон и абакавир, трябва да бъдат проследявани за симптоми на отнемане, появяващи се при ниска доза, като понякога се налага повторно титриране на дозата метадон.

Взаимодействия, отнасящи се до ламивудин

Вероятността за метаболитни взаимодействия с ламивудин е ниска поради слабата степен на метаболизиране в черния дроб, слабото свързване с плазмените протеини и почти пълното му екскретиране чрез бъбреците. Възможността за взаимодействия с други лекарства, прилагани едновременно с Kivexa, трябва да се има предвид, особено когато основният път на елиминиране е активната бъбречна секреция чрез системата на транспорт на катиони, напр. триметоприм. Други лекарства (напр. ранитидин, циметидин) се елиминират само частично по този механизъм и е доказано, че те не взаимодействат с ламивудин. Нуклеозидните аналози (напр. зидовудин и диданозин) не се елиминират чрез този механизъм и взаимодействие с ламивудин е малко вероятно.

Прилагането на триметоприм/сулфаметоксазол 160 mg/800 mg води до 40 % повишаване на експозицията на ламивудин, дължащо се на триметоприм. Въпреки това, не се налага коригиране на дозата на ламивудин, освен при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Ламивудин не повлиява фармакокинетиката на триметоприм или сулфаметоксазол. Когато е наложително едновременното приложение, пациентите трябва да се проследяват клинично. Трябва да се избягва едновременното прилагане на Kivexa с високи дози ко-тримоксазол за лечение на пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii* и токсоплазма.

Едновременното приложение на ламивудин с ганцикловир или фозкарнет, приложени интравенозно, не се препоръчва до получаване на повече информация.

Ламивудин може да инхибира вътреклетъчното фосфорилиране на залцитабин при едновременно приложение на двата лекарствени продукта. Затова не се препоръчва приложение на Kivexa в комбинация със залцитабин.

4.6. Бременност и кърмене

Не се препоръчва употребата на Kivexa по време на бременност. Безопасността на приложението на абакавир и ламивудин по време на бременността при хора не е установена. Експерименталните проучвания с абакавир и ламивудин при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Препоръчва се HIV-инфектирани жени да не кърмят децата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаването на HIV. При хора ламивудин се екскретира в кърмата в концентрации, сходни с тези в серума. Предполага се, че абакавир също се секретира в кърмата, но това все още не е доказано. Препоръчва се майките да не кърмят децата си, докато се лекуват с Kivexa.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8. Нежелани лекарствени реакции

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

Свръхчувствителност към абакавир (виж и точка 4.4):

В клинични проучвания приблизително 5 % от пациентите, приемащи абакавир, развиват реакция на свръхчувствителност. В клиничните проучвания с прием на 600 mg абакавир веднъж дневно съобщаваната честота на свръхчувствителност остава в границите, документиран при прием на 300 mg абакавир два пъти дневно.

Някои от тези случаи са животозастрашаващи и завършват летално, въпреки вземаните предпазни мерки. Те се характеризират с прояви на полиорганни или системни увреждания.

Фебрилитет и/или кожен обрив (обикновено макулопапулозен или уртикариален) се наблюдават в почти всички случаи, като част от синдрома. В някои случаи реакциите на свръхчувствителност може да се изявят без обриви и фебрилитет.

По-долу са изброени симптомите (установени в клинични изпитвания или при постмаркетинговото наблюдение) на реакцията на свръхчувствителност. Симптомите, съобщавани при **над 10 % от пациентите** с реакция на свръхчувствителност, са подчертани с черен шрифт.

<i>Кожа:</i>	Обрив (обикновено макулопапулозен или уртикариален)
<i>Гастроинтестинален тракт:</i>	Гадене, повръщане, диария, коремна болка , образуване на язви в устата.
<i>Дихателна система:</i>	Диспнея, кашлица , възпалено гърло, респираторен дистрес синдром при възрастни, дихателна недостатъчност.

Разни: **Фебрилитет, сънливост, неразположение,** оток, лимфаденопатия, хипотония, конюнктивит, анафилаксия.

Неврологични/психични симптоми: **Главоболие,** парестезия.

Хематологични симптоми: Лимфопения.

Черен дроб/панкреас: **Повишени стойности на чернодробните ензими,** хепатит, чернодробна недостатъчност.

Опорно-двигателна система: **Миалгия,** в редки случаи миолиза, артралгия, повишени стойности на креатинин фосфокиназа.

Урологични симптоми: Повишени стойности на креатинин, бъбречна недостатъчност.

При някои пациенти реакциите на свръхчувствителност са диагностицирани първоначално като прояви на гастроентерит, заболявания на дихателната система (пневмония, бронхит, фарингит) или грипоподобно заболяване. Това забавяне на точната диагноза на реакция на свръхчувствителност в повечето случаи води до продължаване или възобновяване на терапията с абакавир и като резултат - развитие на по-тежки прояви на свръхчувствителност или летален изход. По тази причина трябва да се има предвид възможността за развитие на реакции на свръхчувствителност при пациенти, проявили гореизброените симптоми.

Тези симптоми обикновено се развиват през първите шест седмици от лечението (средно след 11 дни), но може да се проявят по всяко време на терапията с абакавир. Пациентите трябва да бъдат под редовно лекарско наблюдение, особено през първите два месеца от лечението с абакавир, когато се препоръчва консултация с лекаря на всеки две седмици.

Нередовният прием на абакавир вероятно повишава риска от сенсibiliзация и следователно от поява на клинично значима реакция на свръхчувствителност. Пациентите трябва да бъдат предупредени, че трябва да приемат Kivexa редовно.

Възобновяване на лечението с абакавир след проявена реакция на свръхчувствителност води до ново и бързо развитие на симптомите в рамките на часове. При повторна поява симптомите обикновено са по-тежки от първоначалните и могат да доведат до животозастрашаваща хипотония и смърт. **Пациентите, при които се е проявила реакция на свръхчувствителност, трябва да преустановят приема на Kivexa и никога да не се лекуват с Kivexa или друг лекарствен продукт, съдържащ абакавир (Ziagen или Trizivir).**

За да се избегне забавянето на диагностицирането и да се сведе до минимум рискът от животозастрашаващи реакции на свръхчувствителност, приемът на абакавир трябва да се преустанови в случай че свръхчувствителността не може да се изключи напълно, дори да са възможни други диагнози (заболяване на дихателната система, грипоподобно заболяване, гастроентерит или реакция към други лекарства).

При възобновяване приема на абакавир от пациенти, които преди преустановяването на приема на абакавир вече са проявили само един от съществените симптоми на свръхчувствителност (кожен обрив, висока температура, стомашночревна или респираторна симптоматика, както и общо неразположение и сънливост) се наблюдава бързонастъпваща реакция на свръхчувствителност, включително животозастрашаващо състояние. Най-честият изолиран симптом на реакция на свръхчувствителност е кожен обрив. В много редки случаи се съобщават реакции на свръхчувствителност и при пациенти, които възобновяват

лечението, но не са имали предхождащи прояви на реакция на свръхчувствителност. И при двата случая, ако се реши възобновяване на приема на абакавир, пациентът трябва да бъде поставен при условия, позволяващи незабавна медицинска помощ.

Всеки пациент трябва да бъде предупреден за възможността за такава реакция на свръхчувствителност към абакавир.

Много от изброените по-долу нежелани реакции се наблюдават често (гадене, повръщане, диария, фебрилитет, летаргия, обрив) при пациенти със свръхчувствителност към абакавир. Затова при пациенти с някой от тези симптоми трябва внимателно да се прецени дали се касае за наличие на реакция на свръхчувствителност. Ако лечението с Kivexa е било преустановено във връзка с появата на някой от тези симптоми, след което се вземе решение за възобновяване на терапията с лекарство, съдържащо абакавир, това трябва да се направи в болнични условия (вж. точка 4.4). Много рядко са съобщавани случаи на erythema multiforme, синдром на Stevens Johnson или токсична епидермална некролиза, при които не може да се изключи свръхчувствителност към абакавир. В тези случаи приемът на лекарствените продукти, съдържащи абакавир, трябва да се преустанови напълно.

Нежеланите реакции, които се считат за поне малко възможно свързани с абакавир или ламивудин са изброени по системи, органи и абсолютна честота. Те се класифицират по честота като: много чести ($> 1/10$), чести ($>1/100$ до $< 1/10$), не чести ($>1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($> 1/10\ 000$ до $<1/1000$) и много редки ($< 1/10\ 000$).

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

При приложение на нуклеозидни аналози са съобщавани случаи на лактатна ацидоза, понякога с фатален изход, която обикновено се съчетава с тежка хепатомегалия и чернодробна стеатоза (вж. точка 4.4).

Комбинираната антиретровирусна терапия е свързана с преразпределение на телесните мазнини (липодистрофия) при HIV пациенти, включващо загуба на периферна и лицева подкожна мастна тъкан, повишена интраабдоминална и висцерална мастна тъкан, хипертрофия на гърдите и натрупване на дорзоцервикална мазнина (бизонска гърбица).

Комбинираната антиретровирусна терапия е свързана с метаболитни нарушения като хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, инсулинова резистентност, хипергликемия и хиперлактатемия (вж. точка 4.4).

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия може да се появи възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени (вж. точка 4.4).

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

4.9. Предозиране

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни за лечение на HIV инфекции, комбинации. АТС код: J05AR02.

Механизъм на действие: Абакавир и ламивудин са нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза и са мощни селективни инхибитори на HIV-1 и HIV-2. Абакавир и ламивудин се метаболизират последователно от вътреклетъчни кинази до съответните им 5'-трифосфати (ТФ) – фармакологично активните им метаболити. Ламивудин-ТФ и карбовир-ТФ (активната трифосфатна форма на абакавир) представляват субстрати и конкурентни инхибитори на ензима обратна транскриптаза на HIV. Техният основен антивирусен ефект, обаче, се осъществява чрез инкорпориране на монофосфатната форма във вирусната ДНК верига, което води до прекъсване на веригата. Трифосфатните форми на абакавир и ламивудин имат значително по-малък афинитет към ДНК полимеразите на клетката-гостоприемник.

Доказан е значителен синергизъм между ламивудин и зидовудин по отношение на потискане репликацията на HIV в клетъчни култури. При абакавир се демонстрира синергизъм *in vitro* в комбинация с ампренавир, невирапин и зидовудин. При него е доказан адитивен ефект в комбинация с диданозин, ставудин и ламивудин.

In vitro резистентност: Резистентността на HIV-1 към ламивудин включва развитието на M184I или по-често M184V аминокиселинна промяна близо до активното място на вирусната обратна транскриптаза.

При условия *in vitro* са селектирани изолати на HIV-1, резистентни на абакавир. Установяват се специфични генотипни промени в кодона на обратната транскриптаза (кодони M184V, K65R, L74V и Y115F). Вирусната резистентност към абакавир при условия *in vitro* се развива бавно и изисква множествени мутации за клинично значимо нарастване на EC₅₀ в сравнение с дивия тип вирус.

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

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

Терапия	Абакавир + Combivir ¹	Абакавир + ламивудин + NNRTI	Абакавир + ламивудин + протеазен инхибитор - ПИ (или ПИ/ритонавир)	Общо
Брой лекувани лица	282	1094	909	2285
Брой лица с вирусологичен неуспех	43	90	158	306
Брой генотипи „на лечение“	40 (100%)	51 (100%) ²	141 (100%)	232 (100%)
K65R	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
L74V	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
Y115F	0	2 (4%)	0	2 (1%)
M184V/I	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
Тимидин аналогови мутации ³	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir е комбинация от ламивудин и зидовудин във фиксирани дози

2. Включва три невирусологични неуспеха и четири непотвърдени вирусологични неуспеха.

3. Брой лица с ≥ 1 тимидин аналогови мутации (ТАМ).

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

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

ламивудин. Затова поддържането на лечението с ламивудин, въпреки появата на M184V мутация, трябва да се обмисля само при случаи, при които няма други активни NRTI.

Клинично значимо намаляване на чувствителността към абакавир е установено при клинични изолати от пациенти с неконтролирана вирусна репликация, които преди това са лекувани с други нуклеозидни инхибитори и са резистентни към тях. В един метаанализ от пет клинични изпитвания, при които за интензифициране на лечението е прибавен ABC, от 166 пациенти 123 (74%) са имали M184V/I, 50 (30%) са имали T215Y/F, 45 (27%) са имали M41L, 30 (18%) са имали K70R и 25 (15%) са имали D67N. K65R не е открита, а L74V и Y115F са наблюдавани нечесто ($\leq 3\%$). Логистично регресионно моделиране на вероятното влияние на генотипа (нагласено спрямо основните плазмени нива на HIV-1 РНК [вРНК], броят на CD4+ клетките, броят и продължителността на предшестващите антиретровирусни лечения) е показало, че наличието на 3 или повече мутации, свързани с резистентност към нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза, е свързано с намален отговор на Седмица 4 ($p=0,015$) или на 4 или повече мутации – средно на Седмица 24 ($p\leq 0,012$). Освен това, 69 инсерционен комплекс или Q151M мутация, обичайно в комбинация с A62V, V75I, F77L и F116Y, водят до високо ниво на резистентност към абакавир.

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

Фенотипна резистентност и кръстосана резистентност: Фенотипната резистентност към абакавир изисква M184V и поне една друга абакавир-селектирана мутация, или M184V с множествени тимидин аналогови мутации. При наличие само на мутациите M184V и M184I фенотипната кръстосана резистентност към други нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза е ограничена. Зидовудин, диданозин, ставудин и тенофовир запазват антиретровирусната си активност срещу такива варианти на HIV-1. Наличието на M184V с K65R предизвиква кръстосана резистентност между абакавир, тенофовир, диданозин и ламивудин, и M184V с L74V предизвиква кръстосана резистентност между абакавир, диданозин и ламивудин. Наличието на M184V с Y115F предизвиква кръстосана резистентност между абакавир и

ламивудин. Уместната употреба на абакавир може да бъде направлявана чрез използване на настоящите препоръчвани алгоритми за резистентността.

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

Клиничен опит

Нелекувани до момента пациенти

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

Антивирусен отговор, основан на плазмена HIV-1 РНК < 50 копия/ml на 48 седмица
ITT-Exposed Population

Прием на лекарството	ABC веднъж дневно (N = 384)	ABC два пъти дневно (N = 386)
Вирусологичен отговор	253/384 (66%)	261/386 (68%)

При двата режима на лечение се наблюдава сходен клиничен успех (момент за оценка на терапевтична разлика: -1.7, 95% CI -8.4, 4.9). Въз основа на тези резултати може да се заключи с 95% доверителност, че действителната разлика в ефикасността е не повече от 8,4 % в полза на двукратния прием. Тази потенциална разлика е достатъчно малка, за да се направи заключение, че режимът на прием на абакавир веднъж дневно е с не по-малка ефикасност от режима на прием на абакавир два пъти дневно (non-inferiority).

Подобна обща ниска честота на вирусологичен неуспех (вирусно натоварване > 50 копия/ml) е установена при двете третирани групи – с прием веднъж и два пъти дневно (съответно 10 % и 8 %). В малка част от пробите за генотипен анализ е установена тенденция за повишено ниво на NRTI-свързаните мутации при терапевтичния режим с еднократен прием в сравнение с приема на абакавир два пъти дневно. Не може да се направи категорично заключение поради ограничените данни, получени от това изпитване. Понастоящем дългосрочните данни от режима с прием на абакавир веднъж дневно (над 48 седмици) са ограничени.

Лекувани пациенти

В изпитване CAL30001, 182 лекувани пациенти с вирусологичен неуспех са рандомизирани да получават в продължение на 48 седмици Kivexa веднъж дневно или 300 mg абакавир два пъти дневно и 300 mg ламивудин веднъж дневно, и при двата случая в комбинация с тенофовир и протеазен инхибитор (PI) или нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (NNRTI). Резултатите показват не по-малка ефикасност на лечението (non-inferior) при групата на Kivexa от това при групата на абакавир два пъти дневно. Това заключение се основава на установеното сходно намаление на HIV-1 RNA, измерено посредством средната площ под кривата минус основната линия (AAUCMB, съответно -1,65 log₁₀ копия/ml срещу -1,83 log₁₀ копия/ml 95% – доверителен интервал [0,13; 0,38]). Във всяка група (ITT популация) са установени и подобни процентни дялове с HIV-1 RNA < 50 копия/ml (50 % срещу 47 %) и < 400 копия/ml (54 % срещу 57 %). Обаче, тъй като в това изпитване са били включени само умерено лекувани пациенти с

непропорционалност на базовото вирусно натоварване между двете рамена, тези резултати трябва да се интерпретират внимателно.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Резорбция

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

Разпределение

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

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

Метаболизъм

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

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

Елиминиране

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

Наблюдаваният елиминационен полуживот на ламивудин е 5 до 7 часа. Средният системен клирънс на ламивудин е около 0,32 l/h/kg, дължащ се основно на бъбречен клирънс (> 70%) посредством системата за транспорт на органични катиони. Проучвания при пациенти с бъбречно увреждане показват, че елиминирането на ламивудин се повлиява от бъбречната дисфункция. При пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min е необходимо редуциране на дозата (вж. точка 4.2)

Вътреклетъчна фармакокинетика

В клинично проучване с 20 инфектирани с HIV пациенти, приемащи 300 mg абакавир два пъти дневно, с една единствена доза от 300 mg приета преди 24-часовия период на пробовземане, средният геометричен краен карбовир-ТФ вътреклетъчен равновесен елиминационен полуживот е 20,6 часа в сравнение със средния геометричен плазмен елиминационен полуживот на абакавир от 2,6 часа в това проучване. При кръстосано проучване при 27 пациенти с HIV инфекция, вътреклетъчните експозиции на карбовир-ТФ са били по-високи при схема 600 mg абакавир веднъж дневно ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max24,ss} + 99\%$ и $C_{trough} + 18\%$) в сравнение със схема 300 mg два пъти дневно. При пациенти, приемащи 300 mg ламивудин веднъж дневно, крайният вътреклетъчен елиминационен полуживот на ламивудин-ТФ е удължен до 16-19 часа в сравнение с плазмения елиминационен полуживот на ламивудин, който е 5-7 часа. При кръстосано проучване при 60 здрави доброволци вътреклетъчните фармакокинетични параметри на ламивудин-ТФ са били сходни ($AUC_{24,ss}$ и $C_{max24,ss}$) или по-ниски ($C_{trough} - 24\%$) при схема 300 mg ламивудин веднъж дневно в сравнение със схема 150 mg ламивудин два пъти дневно. Като цяло тези данни подкрепят приложението на 300 mg ламивудин и 600 mg абакавир веднъж дневно за лечение на инфектирани с HIV пациенти. В допълнение ефикасността и безопасността на тази комбинация, приложена веднъж дневно, е доказана в основно клинично проучване (CNA30021- вж. Клиничен опит).

Специални групи пациенти

Пациенти с чернодробно увреждане: Няма данни за приложението на Кивеха при пациенти с чернодробни увреждания. Съществуват фармакокинетични данни за абакавир и ламивудин самостоятелно.

Абакавир се метаболизира главно в черния дроб. Фармакокинетиката на абакавир е проучена при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh резултат 5-6), приемали еднократна доза от 600 mg. Резултатите показват, че е налице средно увеличение от 1,89 пъти [1,32; 2,70] на AUC на абакавир и 1,58 пъти [1,22; 2,04] на елиминационния полуживот. Не е възможно да се направи препоръка за намаляване на дозата на при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане поради значителната вариабилност на експозицията на абакавир.

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

Пациенти с бъбречно увреждане: Съществуват фармакокинетични данни за ламивудин и абакавир самостоятелно. Абакавир се метаболизира главно в черния дроб и около 2% от приетата доза се екскретира в урината в непроменен вид. Фармакокинетиката на абакавир при пациенти в терминален стадий на бъбречно заболяване е подобна на тази при пациенти с нормална бъбречна функция. Проучвания с ламивудин показват, че плазмените концентрации (AUC) се повишават при пациенти с бъбречно увреждане поради намаления клирънс. Необходимо е намаляване на дозата при пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min.

Пациенти в напреднала възраст: Няма фармакокинетични данни при пациенти над 65 години.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Мутагенност и канцерогенност

В бактериални тестове абакавир и ламивудин не проявяват мутагенност, но подобно на много нуклеозидни аналози показват активност в *in vitro* проучвания при бозайници, както и при изпитването с миши лимфом. Тези данни съвпадат с установената активност на други нуклеозидни аналози. Резултатите от *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове с комбинация от абакавир и ламивудин са отрицателни.

Ламивудин не показва никаква генотоксична активност в *in vivo* проучвания в дози с плазмена концентрация 30-40 пъти по-голяма от клиничните плазмени концентрации. Във високи концентрации абакавир има слаб потенциал да предизвика хромозомно увреждане както *in vitro*, така и *in vivo*.

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

Повечето от тези тумори възникват при най-високата доза на абакавир от 330 mg/kg/ден при мишки и от 600 mg/kg/ден при плъхове. Изключение е туморът на препуциалната жлеза, който възниква при доза 110 mg/kg при мишки. Системната експозиция при мишки и плъхове, при която не се наблюдава карциногенен ефект, е еквивалентна на 3 и 7 пъти системната експозиция по

време на терапия при хора. Макар че карциногенният потенциал при хора не е известен, тези данни показват, че потенциалната клинична полза превишава карциногенния риск при хора.

Токсичност след многократно приложение

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

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

Репродуктивна токсикология

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

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина:

магнезиев стеарат
микрокристална целулоза
натриев нишестен гликолат.

Покритие:

Опадрай Оранжево YS-1-13065-A съдържащо:
хипромелоза
титанов диоксид (E171)
макрогол 400, полисорбат 80
сънсет жълт алуминиев лак (E110).

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Бели непрозрачни (PVC, PVDC, алуминиеви) блистерни опаковки и бели (HDPE) бутилки с капачка, защитена от деца, съдържащи 30 таблетки.

Бели непрозрачни (PVC, PVDC, алуминиеви) блистерни опаковки, съдържащи 90 (3x30) таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 ONN
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/298/001-002
EU/1/04/298/003

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

17 декември 2004

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.emea.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,
ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**А. ПРИТЕЖАТЕЛ (И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,
ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Glaxo Operations UK Ltd
(trading as Glaxo Wellcome Operations)
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Великобритания

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт на ограничен режим на отпускане (Виж Приложение I: Кратка характеристика на продукта, 4.2).

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕРИТЕ (С ОГРАДЕНО В СИНЬО ПОЛЕ)
(С ИЗКЛЮЧЕНИЕ НА ОБЩИТЕ ОПАКОВКИ)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kivexa 600 mg/300 mg филмирани таблетки
abacavir/lamivudine

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

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

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

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

“Откъснете тук”

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/298/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

kivexa

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

САМО ОБЩИ ОПАКОВКИ

ВЪНШЕН ЕТИКЕТ (С ОГРАДЕНО В СИНЬО ПОЛЕ)

3x30 ТАБЛЕТКИ ОБВИТИ С ПРОЗРАЧНА ПЛАСТМАСА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kivexa 600 mg/300 mg филмирани таблетки
abacavir/lamivudine

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Обща опаковка, състояща се от 3 опаковки, всяка от които съдържа 30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

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

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

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/298/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**САМО ОБЩИ ОПАКОВКИ
ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕРИТЕ (БЕЗ ОГРАДЕНО В СИНЬО
ПОЛЕ)
30 ТАБЛЕТКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kivexa 600 mg/300 mg филмирани таблетки
abacavir/lamivudine

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
Съставна част на обща опаковка, състояща се от 3 опаковки, всяка от които съдържа 30 филмирани таблетки, да не се продава отделно

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

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

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

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

“Откъснете тук”

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

kivexa

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kivexa 600 mg/300 mg таблетки
abacavir/lamivudine

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Glaxo Group Ltd

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА, И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kivexa 600 mg/300 mg филмирани таблетки
abacavir/lamivudine

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

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

Приложената сигнална карта съдържа важна информация за безопасността на лекарството.

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

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/298/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

СИГНАЛНА КАРТА ЗА KIVEXA ТАБЛЕТКИ
(опаковка, съдържаща блистер и бутилка)

СТРАНА 1

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

Тъй като Kivexa съдържа абакавир, някои пациенти, които приемат Kivexa, може да развият реакция на свръхчувствителност (сериозна алергична реакция), която **може да бъде опасна за живота** ако се продължи лечението с Kivexa.

НЕЗАБАВНО УВЕДОМЕТЕ ВАШИЯ ЛЕКАР, за да Ви консултира дали да спрете приема на Kivexa, ако:

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

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

(вж. обратната страна на картата)

СТРАНА 2

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

Д-р:

Тел:

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

Обща информация за Kivexa може да получите от

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

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

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

РЕАКЦИЯ НА СВРЪХЧУВСТВИТЕЛНОСТ

Тъй като Kivexa съдържа абакавир някои пациенти, които приемат Kivexa могат да развият реакция на свръхчувствителност (сериозна алергична реакция), която **може да бъде опасна за живота** ако продължите да приемате Kivexa. Важно е да прочетете информацията относно тази реакция в “Обърнете специално внимание при употребата на Kivexa” на раздел 2 на тази листовка. В опаковката на Kivexa има и **сигнална карта**, която да напомня на Вас и на медицинския персонал за свръхчувствителност към абакавир. Вие трябва да вземете тази карта и да я носите постоянно с Вас.

НЕЗАБАВНО УВЕДОМЕТЕ ВАШИЯ ЛЕКАР, за да Ви консултира дали да спрете приема на Kivexa, ако:

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

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

Ако имате свръхчувствителност към абакавир, трябва да върнете всички неизползвани таблетки Kivexa за унищожаване. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Kivexa и за какво се използва
2. Преди да приемете Kivexa
3. Как да приемате Kivexa
4. Възможни нежелани реакции
5. Съхранение на Kivexa
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА KIVEXA И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Kivexa съдържа абакавир и ламивудин. Те съществуват и като самостоятелни лекарства. Те принадлежат към групата на антиретровирусните лекарства, които се използват за лечение на инфекция, причинена от човешкия имунодефицитен вирус (HIV), наречени нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI). Те се използват в комбинация с други антиретровирусни лекарства за лечение на HIV инфекция.

Kivexa намалява количеството на HIV-вирусите в кръвта (вирусно натоварване) и го поддържа ниско. Тя също така увеличава броя на CD4 кръвните клетки. CD4 клетките са вид бели кръвни клетки, които играят важна роля за подпомагане на здравата имунна система в борбата с инфекцията. Отговорът към лечението с Kivexa е различен при отделните пациенти. Вашият лекар ще проследява ефективността от Вашето лечение.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ KIVEXA

Не приемайте Kivexa:

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към активното вещество абакавир, което се съдържа и в лекарствените продукти Trizivir и Ziagen
- ако сте алергични към активното вещество ламивудин или към някоя от останалите съставки на Kivexa
- ако имате тежко заболяване на черния дроб

Ако не сте сигурни дали да приемате Kivexa, моля посъветвайте се с Вашия лекар преди да започнете приема на лекарството.

Обърнете специално внимание при употребата на Kivexa

Реакция на свръхчувствителност (сериозна алергична реакция): Около 5 на всеки 100 пациента, лекувани с абакавир развиват реакция на свръхчувствителност.

Чрез научни изследвания е установено, че при лицата с ген, наречен HLA-B (тип 5701) е по-вероятно да се прояви реакция на свръхчувствителност към абакавир. Дори и да нямате този генен тип обаче все пак е възможно да развиете тази реакция. Ако Ви е известно, че имате този генен тип, уведомете Вашия лекар преди да започнете приема на абакавир.

Най-честите симптоми на тази реакция са висока температура (треска) и кожен обрив. Други често наблюдавани признаци са гадене, повръщане, диария, болки в корема и тежка умора. Другите симптоми могат да включват ставни или мускулни болки, подуване на шията, недостиг на въздух, възпалено гърло, кашлица и главоболие. Понякога може да се развият възпаление на окото (конюнктивит), язви в устата или ниско кръвно налягане.

Тези симптоми на алергична реакция могат да се появят по всяко време на лечението с абакавир. Все пак те обикновено се проявяват през първите шест седмици от лечението. Наблюдава се влошаване на симптомите ако терапията се продължи, което може да се окаже животозастрашаващо.

НЕЗАБАВНО УВЕДОМЕТЕ ВАШИЯ ЛЕКАР, за да Ви консултира дали да спрете приема на Kivexa, ако:

- 1) **получите кожен обрив ИЛИ**
 - 2) **се появят един или повече симптоми от най-малко ДВЕ от следните групи**
- висока температура
 - недостиг на въздух, възпалено гърло или кашлица

- гадене или повръщане, или диария, или болка в корема
- тежка умора или болка, или чувство на обща отпадналост

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

Ако по някаква причина сте спрели да приемате Kivexa, особено защото мислите, че имате нежелани реакции или друго заболяване, е важно да се обърнете към Вашия лекар преди отново да започнете приема. Вашият лекар ще провери дали някои от симптомите Ви могат да бъдат свързани с реакция на свръхчувствителност. Ако Вашият лекар прецени, че има вероятност те да са свързани, ще бъдете посъветвани **никога повече да не приемате Kivexa или което и да е друго лекарство, съдържащо абакавир (Ziagen или Trizivir)**. За Вас е важно да следвате тази препоръка.

Имало е случаи на проява на животозастрашаващи реакции на свръхчувствителност при пациенти, започнали отново да приемат абакавир, при които преди спирането на лечението е наблюдаван **само един** от симптомите в сигналната карта.

В много редки случаи се съобщава за свръхчувствителност при пациенти, започнали отново да приемат абакавир, при които преди спирането на лечението не са наблюдавани симптоми на свръхчувствителност.

Ако имате свръхчувствителност към абакавир, върнете всички неизползвани таблетки Kivexa за унищожаване. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт.

Лактатна ацидоза: лекарствата от групата, към която принадлежи Kivexa (NRTI) могат да предизвикат състояние, наречено лактатна ацидоза (излишък на млечна киселина в кръвта) и да доведат до увеличаване размерите на черния дроб. Ако се развие лактатна ацидоза, това обикновено става след няколко месеца лечение. Дълбоко, учестено дишане, сънливост и неспецифични симптоми като гадене, повръщане и болка в стомаха, могат да покажат, че се развива лактатна ацидоза. Тази рядка, но сериозна нежелана лекарствена реакция се наблюдава по-често при жени, особено ако са с наднормено тегло. Ако имате чернодробно заболяване, при Вас също е повишен рискът за настъпване на това състояние. По време на лечението с Kivexa, Вашият лекар ще следи стриктно състоянието Ви за признаци за развитието на лактатна ацидоза.

Разпределение на мазнините: при пациенти на комбинирана антиретровирусна терапия може да се наблюдава преразпределение, натрупване или загуба на телесни мазнини. Обърнете се към Вашия лекар ако забележите промени, свързани с телесните мазнини.

Чернодробно заболяване/хепатит: ако имате предшестващо чернодробно заболяване, моля обсъдете това с Вашия лекар. Пациенти с хроничен хепатит В или С, които се лекуват с антиретровирусни лекарства, са с повишен риск от тежки и потенциално фатални нежелани реакции от страна на черния дроб и може да са необходими кръвни тестове за проследяване на чернодробната функция.

Ако имате инфекция с хепатит В не трябва да спирате Kivexa без съответните указания от Вашия лекар, тъй като това може да доведе до обостряне на хепатита. Това може да настъпи при рязко спиране на приема на ламивудин. Обострянето може да бъде по-тежко при пациенти със сериозно чернодробно заболяване.

Панкреатит: съобщава се за възпаление на панкреаса (панкреатит) при някои пациенти, лекувани с абакавир и ламивудин, но не е изяснено дали това се дължи на лекарствата или на самата HIV инфекция.

Синдром на имунна реактивация: При някои пациенти с напреднала HIV инфекция (СПИН) и с прекарани допълнителни (опортюнистични) инфекции в миналото, скоро след началото на анти-HIV лечението, е възможно да се появят признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции. Счита се, че тези симптоми се дължат на подобрения имунен отговор, който дава възможност на организма да се бори срещу инфекции, които може да са налице и без явни симптоми. Ако забележите някакви симптоми на инфекция, моля незабавно информирайте Вашия лекар.

Костни проблеми: При някои от пациентите, които провеждат комбинирана антиретровирусна терапия, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекрозата са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези признаци, моля уведомете Вашия лекар.

Сърдечен удар: Не може да се изключи, че абакавир може да е свързан с увеличен риск от сърдечен удар. Уведомете Вашия лекар, ако имате проблеми със сърцето, пушите или страдате от заболяване, което увеличава риска от сърдечно заболяване като високо кръвно налягане и диабет. Не спирайте приема на лекарството, освен ако Вашият лекар Ви посъветва да го направите.

Общи данни: Kivexa помага за контролиране на Вашето състояние, но не лекува HIV инфекцията. Няма данни, че лечението с антиретровирусни лекарства намалява риска от предаване на HIV на други хора чрез сексуален контакт или по кръвен път. За да избегнете това трябва да продължите да използвате подходящи предпазни мерки. Възможно е да продължите да развивате други инфекции или други заболявания, свързани с HIV инфекцията. Поради това трябва редовно да посещавате Вашия лекар докато приемате Kivexa.

Прием на други лекарства

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или скоро сте приемали други лекарства, дори такива, които се купуват без рецепта. Абакавир или ламивудин, съдържащи се в Kivexa, може да взаимодействат с някои други лекарства. Kivexa не трябва да се приема със залцитабин (използван за лечение на HIV), с високи дози ко-тримоксазол (за инфекции, причинявани от *Pneumocystis carinii*), с инжекции ганцикловир или фоскарнет (използван за лечение на инфекции, причинявани от цитомегаловирус).

Алкохолът повишава количеството на абакавир в кръвта Ви. Тъй като абакавир повишава скоростта на елиминиране на метадон от организма, пациентите, приемащи метадон, ще бъдат проследявани за симптоми на отнемане и може да се наложи промяна в дозировката на метадон.

Бременност и кърмене

Употребата на Kivexa не се препоръчва по време на бременност. Ако сте бременна или планирате да забременеете, трябва да се свържете с Вашия лекар за да обсъдите потенциалните нежелани ефекти, както и ползите и рисковете от антиретровирусната терапия за Вас и за детето Ви.

Ако сте приемали Kivexa по време на бременността Вашият лекар може да прецени, че са необходими периодични прегледи с цел проследяване развитието на плода. При тези посещения може да се правят кръвни и други диагностични тестове.

При деца, чиито майки са приемали нуклеозидни и нуклеотидни аналози по време на бременността, ползата от намалената вероятност те да бъдат инфектирани с HIV надвишава риска от поява на нежелани реакции.

Ако кърмите трябва да информирате Вашия лекар. Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят децата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаване на HIV-вируса от майката на детето.

Шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите на Kivexa върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак трябва да имате предвид здравословното си състояние и възможните нежелани реакции на Kivexa преди да решите да шофирате или да работите с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Kivexa

Kivexa съдържа оцветител, наречен сънсет жълто (E110), който може да предизвика алергични реакции при някои хора.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ KIVEXA

Винаги приемайте Kivexa точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Постарайте се да не изпускате приеми ако е възможно. Обичайната доза при възрастни и подрастващи над 12 години е една таблетка веднъж дневно. Поглъщайте таблетката цяла с вода. Kivexa може да се приема с или без храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза Kivexa

Ако случайно приемете прекалено много, трябва да уведомите Вашия лекар или фармацевт, или да се свържете със спешното отделение на най-близката болница за съвет.

Ако сте пропуснали да приемете Kivexa

Важно е да приемате Kivexa както Ви е предписано, за да имате максимална полза. Ако забравите да приемете доза, приемете я веднага след като си спомните и след това продължете както преди. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Важно е да приемате Kivexa редовно, защото нередовният прием може да увеличи риска от реакции на свръхчувствителност.

Ако сте спрели приема на Kivexa

Ако по някаква причина сте спрели да приемате Kivexa, особено защото мислите, че имате нежелани реакции или друго заболяване, трябва да се обърнете към Вашия лекар преди отново да започнете приема. В някои случаи Вашият лекар ще поиска да започнете отново лечение с Kivexa на място, където ще можете бързо да получите медицинска помощ при необходимост.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Kivexa може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Когато се лекува HIV инфекция не винаги е възможно да се определи дали някои от наблюдаваните нежелани реакции се дължат на Kivexa, на други лекарства, които се приемат едновременно, или на HIV инфекцията. Поради това е много важно да информирате Вашия лекар за промени във Вашето здравословно състояние. Не се тревожете от възможните нежелани реакции на Kivexa, възможно е те да не настъпят при Вас. Kivexa съдържа абакавир и ламивудин и по-долу са изброени нежеланите реакции, описани за всяко от тези лекарства.

Реакция на свръхчувствителност (сериозна алергична реакция) се съобщава при около 5 на всеки 100 пациента, лекувани с абакавир. Това е описано в точка 2 от тази листовка “Обърнете специално внимание при употребата на Kivexa”. Важно е да прочетете и да разберете информацията за тази сериозна реакция.

Чести нежелани реакции (съобщавани при 1 до 10 от 100 пациенти)

- свръхчувствителност към абакавир, кожен обрив (без друго заболяване)
- гадене, повръщане, диария, стомашни болки
- главоболие, болки в ставите, мускулни смущения
- кашлица, симптоми от страна на носа (дразнене, хрема), висока температура
- сънливост, лесна уморяемост, смущения в съня, общо неразположение, загуба на апетит, косопад.

Нечести нежелани реакции (съобщавани при 1 до 10 от 1 000 пациенти)

- увеличаване на ензимите, произвеждани в черния дроб
- анемия (намаляване броя на червените кръвни клетки), неутропения (намаляване броя на белите кръвни клетки) и намаляване броя на тромбоцитите (кървните клетки, необходими за кръвосъсирването).

Ако се намали образуването на червени кръвни клетки може да имате симптоми на умора или недостиг на въздух. Намаляването на броя на белите кръвни клетки може да Ви направи по-податливи на инфекция. Ако имате намален брой тромбоцити, може да забележите, че кръвите по-лесно при нараняване.

Редки нежелани реакции (съобщавани при по-малко от 1 на 1 000 пациенти)

- разграждане на мускулна тъкан
- увеличаване на количеството ензим, наречен амилаза
- възпаление на панкреаса (панкреатит).

Много редки нежелани реакции (съобщавани при по-малко от 1 на 10 000 пациенти)

- сериозни кожни реакции
- намалена чувствителност, изтръпване или слабост в крайниците
- тежка анемия и неутропения.

Комбинираната антиретровирусна терапия може да предизвика промени във формата на тялото, дължащи се на промени в разпределението на мазнините. Това може да включва намаляване на мазнините в областта на краката, ръцете и лицето, увеличение на мазнините в областта на корема (коремче) и други вътрешни органи, уголемяване на гърдите и мастни натрупвания по задната част на врата (“бизонска гърбица”). Причината и дългосрочните ефекти на тези състояния върху здравето понастоящем не са известни.

Комбинираната антиретровирусна терапия може да предизвика също повишаване на млечната киселина и глюкозата в кръвта, хиперлипидемия (повишени нива на мазнините в кръвта) и резистентност към инсулин.

Има съобщения за случаи на състояние, наречено лактатна ацидоза, което представлява повишаване на млечната киселина в организма при някои пациенти, които приемат NRTI (за повече информация вж. “Обърнете специално внимание при употребата на Kivexa” в точка 2).

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. СЪХРАНЕНИЕ НА KIVEXA

Съхранявайте Kivexa на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Kivexa след срока на годност, отбелязан върху опаковката. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Kivexa

- Активните съставки са 600 mg абакавир (под формата на сулфат) и 300 mg ламивудин.
- Другите съставки са магнезиев стеарат, микрокристална целулоза, натриев нишестен гликолат, Опадрай Оранжево YS-1-13065-A, съдържащо хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол 400, полисорбат 80 и сънсет жълто алуминиев лак (E110).

Как изглежда Kivexa и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки са оранжеви, оформени като капсула и с гравирани надпис GS FC2 от едната страна. Те се предлагат в бутилки или блистерни опаковки, съдържащи 30 таблетки и в блистерни опаковки, съдържащи 90 (3x30) таблетки.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Производител

Glaxo Operations UK Ltd
(trading as Glaxo Wellcome Operations)
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Великобритания

Притежател на разрешението за употреба

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Великобритания

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

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline - Produtos
Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Дата на последно одобрение на листовката: {ММ /ГГГГ}.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.emea.europa.eu>