

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

Ziagen 300 mg filmsko obložene tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg abakavirja (v obliki sulfata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Filmsko obložena tableta (tablete)

Rumene bikonveksne tablete v obliki kapsule z razdelilno zarezo in oznako 'GX 623' na obeh straneh.

Tableto se lahko razdeli na dve enaki polovici.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Ziagen je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje odraslih, mladostnikov in otrok, okuženih z virusom HIV (Human Immunodeficiency Virus) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Prikaz prednosti zdravila Ziagen v glavnem temelji na rezultatih študij, ki so bile pri režimu odmerjanja dvakrat na dan izvedene pri odraslih bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s kombinirano terapijo (glejte poglavje 5.1).

Pred uvedbo zdravljenja z abakavirjem je pri vsakem bolniku, okuženim z virusom HIV, treba opraviti presejalni test za prisotnost alela HLA-B\*5701, ne glede na rasno poreklo (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z alelom HLA-B\*5701 se abakavir ne sme uporabljati.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravilo Ziagen naj predpisujejo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem okužb s HIV.

Zdravilo Ziagen se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje.

Najbolje je, da bolnik tableto (tablete) pogoltne celo (cele) brez drobljenja, saj le v tem primeru povsem zanesljivo vzame celoten predpisani odmerek.

Za uporabo pri otrocih, starejših od treh mesecev, s telesno maso manjšo od 14 kg, in bolnikih, pri katerih zdravljenje s tabletami ni primerno, je zdravilo Ziagen na voljo tudi v obliki peroralne raztopine.

Bolnik, ki tablet ne more pogoltniti, lahko tablete tudi zdrobi in jih doda v manjšo količino redke hrane ali tekočine, ki jo mora nato v celoti takoj zaužiti (glejte poglavje 5.2).

*Odrasli, mladostniki in otroci (ki tehtajo vsaj 25 kg):*

Priporočeni odmerek zdravila Ziagen znaša 600 mg na dan. Priporočeni odmerek se lahko jemlje kot 300 mg (ena tableta) dvakrat na dan ali kot 600 mg (dve tableti) enkrat na dan (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Otroci (ki tehtajo manj kot 25 kg):

Pri uporabi zdravila Ziagen v obliki tablet priporočamo odmerjanje na osnovi telesne mase.

*Otroci, ki tehtajo  $\geq 20$  kg in  $<25$  kg:* Priporočeni odmerek je 450 mg dnevno. Odmerek se lahko daje v obliki 150 mg odmerka (polovica tablete) zjutraj in v obliki 300 mg odmerka (ena cela tableta) zvečer ali v obliki 450 mg odmerka (ena tableta in pol) enkrat na dan.

*Otroci, ki tehtajo od 14 do 20 kg:* Priporočeni odmerek je 300 mg dnevno. Odmerek se lahko daje v obliki 150 mg odmerka (polovica tablete) dvakrat na dan ali v obliki 300 mg odmerka (ena cela tableta) enkrat na dan.

*Otroci, mlajši od treh mesecev:* Kliničnih izkušenj pri otrocih, mlajših od treh mesecev, je zelo malo in ne zadostujejo za navedbo posebnih priporočil za odmerjanje (glejte poglavje 5.2).

Bolniki, ki bodo prešli z režima odmerjanja dvakrat na dan na režim odmerjanja enkrat na dan, morajo vzeti priporočeni enkratni dnevni odmerek (kot je navedeno zgoraj) približno 12 ur po zadnjem odmerku režima odmerjanja dvakrat na dan in nato nadaljevati z jemanjem priporočenega enkratnega dnevnega odmerka (kot je navedeno zgoraj) približno vsakih 24 ur. Bolniki, ki bodo prešli nazaj na režim odmerjanja dvakrat na dan, morajo vzeti odmerek približno 24 ur po zadnjem enkratnem dnevnem odmerku.

Posebne populacije

*Ledvična okvara*

Za bolnike z motnjami v delovanju ledvic ni treba prilagajati odmerkov. Vendar pa se zdravila Ziagen ne priporoča v končnem stadiju ledvičnega obolenja (glejte poglavje 5.2).

*Jetrna okvara*

Abakavir se v prvi vrsti presnavlja v jetrih. Za bolnike z blago jetrno okvaro (Child-Pugh ocena 5-6) ni možno pripraviti dokončnih priporočil za odmerjanje. Pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro ni na voljo kliničnih podatkov, zato uporaba abakavirja ni priporočljiva, razen če je nujno potrebna. Če se abakavir uporabi pri bolnikih z blago jetrno okvaro, je potreben skrben nadzor, vključno z nadziranjem plazemske vrednosti abakavirja, če je to izvedljivo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

*Starostniki*

Za bolnike nad 65. letom starosti trenutno nimamo farmakokinetičnih podatkov.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na abakavir ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Glejte poglavji 4.4 in 4.8.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Preobčutljivostne reakcije (glejte tudi poglavje 4.8):

Abakavir je povezan s tveganjem za preobčutljivostne reakcije (HSR) (glejte poglavje 4.8), za katere sta značilna povišana telesna temperatura in/ali izpuščaj, skupaj z drugimi simptomi, ki nakazujejo prizadetost več organov. Med uporabo abakavirja so opažali HSR; nekatere od njih so bile življenjsko nevarne in v primeru neustreznega vodenja v redkih primerih smrtne.

Tveganje za pojav HSR na abakavir je visoko pri bolnikih, ki so imeli pozitiven test za alel HLA-B\*5701. Pri bolnikih, ki niso prenašalci tega alela, so redkeje poročali o HSR na abakavir.

Zato je treba upoštevati naslednje:

- HLA-B\*5701 status je vedno treba dokumentirati pred začetkom zdravljenja.
- Zdravila Ziagen se nikdar ne sme uvesti bolnikom s pozitivnim HLA-B\*5701 statusom; prav tako se ga ne sme uvesti bolnikom z negativnim HLA-B\*5701 statusom, ki so imeli v preteklosti med uporabo sheme z abakavirjem sum na HSR na abakavir (npr. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- **Zdravljenje z zdravilom Ziagen je potrebno prekiniti brez odlašanja** v primeru suma na HSR, tudi ob odsotnosti alela HLA-B\*5701. Odlašanje s prenehanjem zdravljenja z zdravilom Ziagen, ko se pojavi preobčutljivost, lahko povzroči življenjsko nevarne reakcije.
- Po prenehanju zdravljenja z zdravilom Ziagen iz razloga suma na HSR, se **zdravila Ziagen ali katerega koli drugega zdravila, ki vsebuje abakavir** (npr. Kivexa, Trizivir, Triumeq) **nikoli ne sme ponovno uvesti**.
- Ponovna uvedba zdravil z abakavirjem po sumu na HSR na abakavir lahko povzroči takojšnjo ponovitev simptomov v nekaj urah. Takšna ponovitev je po navadi hujša od prvega pojava in lahko vključuje življenjsko nevarno hipotenzijo in smrt.
- Da bi preprečili ponovno uporabo abakavirja, je treba bolnikom, ki so imeli sum na HSR, naročiti, naj preostale tablete zdravila Ziagen zavržejo.

#### Klinični opis HSR na abakavir

HSR na abakavir so dobro opredelili v kliničnih študijah in med obdobjem spremljanja po prihodu zdravila na trg. Simptomi se običajno pojavijo v prvih šestih tednih (povprečen čas do pojava je 11 dni) po začetku zdravljenja z abakavirjem, **vendar pa se lahko preobčutljivostne reakcije pojavijo kadar koli med zdravljenjem**.

Skoraj vse HSR na abakavir vključujejo povišano telesno temperaturo in/ali izpuščaj. Drugi znaki in simptomi, opaženi v okviru HSR na abakavir, so podrobno opisani v poglavju 4.8 (Opis izbranih neželenih učinkov), vključno z dihalnimi in prebavnimi simptomi. Pomembno je, da **lahko takšni simptomi povzročijo napačno prepoznavo HSR kot bolezni dihal (pljučnica, bronhitis, faringitis) ali kot gastroenteritisa**.

Simptomi, ki so pogojeni s HSR, se z nadaljevanjem zdravljenja slabšajo in lahko postanejo življenjsko nevarni. Po prenehanju jemanja abakavirja ti simptomi navadno izginejo.

V redkih primerih so se pri bolnikih, ki so abakavir nehali jemati zaradi drugih razlogov, ne zaradi simptomov HSR, v nekaj urah po ponovni uvedbi zdravljenja z abakavirjem, pojavile življenjsko nevarne reakcije (glejte poglavje 4.8, Opis izbranih neželenih učinkov). Ponovno uvedbo abakavirja je treba pri takšnih bolnikih opraviti v okolju, kjer je takoj na voljo zdravniška pomoč.

---

#### Mitohondrijska disfunkcija po izpostavljenosti in utero

Nukleozidni in nukleotidni analogi lahko v različnih stopnjah vplivajo na mitohondrijsko funkcijo, kar je najbolj izrazito pri stavudinu, didanozinu in zidovudinu. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni

nukleozidnim analogom; ta so pretežno zadevala zdravljenje z režimi, ki vsebujejo zidovudin. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti učinki so bili pogosto prehodni. Redko so poročali o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno obnašanje). Trenutno ni znano, ali so takšne nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrokih, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleozidnim in nukleotidnim analogom, pri katerih se pojavijo resne klinične ugotovitve neznanega vzroka, še zlasti nevrološke. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

### Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

### Pankreatitis

Poročajo o primerih pankreatitisa, vendar vzročna povezava z zdravljenjem z abakavirjem ni dokazana.

### Zdravljenje s kombinacijo treh nukleozidov

Pri bolnikih z visoko virusno obremenitvijo (>100.000 kopij/ml) je treba tehtno razmisliti o odločitvi za trojno kombinacijo z abakavirjem, lamivudinom in zidovudinom (glejte poglavje 5.1).

Če so bolniki enkrat na dan prejeli abakavir v kombinaciji s tenofovirjevim dizoproksilfumaratom in lamivudinom, so poročali o visokem odstotku virusnega neodziva in o pojavu odpornosti v zgodnji fazi zdravljenja.

### Bolezen jeter

Pri bolnikih s hudimi motnjami v delovanju jeter, varnost in učinkovitost zdravila Ziagen nista bili dokazani. Zdravilo Ziagen se ne priporoča pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki z že obstoječimi motnjami v delovanju jeter, vključno z aktivnim kroničnim hepatitisom, imajo med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem povečano pogostnost nenormalnosti jetrne funkcije in jih moramo nadzorovati v skladu s standardno prakso. Če obstajajo dokazi o poslabšanju jetrnega obolenja pri takih bolnikih, je treba razmisliti o prekinitvi ali prenehanju zdravljenja.

### Bolniki sočasno okuženi s kroničnim virusom hepatitisa B ali C

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, obstaja večje tveganje za resne in potencialno smrtne neželene učinke, povezane z jetri. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C upoštevajte tudi relevantne informacije o teh zdravilih.

### Bolezen ledvic

Zdravila Ziagen ne smemo dajati bolnikom v končnem stadiju ledvične odpovedi (glejte poglavje 5.2).

### Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis carinii* povzročena pljučnica. Kakršnekoli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. V okviru imunske reaktivacije je bil opisan tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. pojav Gravesove bolezni in avtoimunskega hepatitisa), toda opisani čas do začetka je bolj spremenljiv in ti dogodki se lahko pojavijo veliko mesecev po uvedbi zdravljenja.

### Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

### Oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Ziagen ali katerokoli drugo protiretrovirusno zdravljenje, se lahko kljub temu razvijejo oportunistične okužbe ali drugi zapleti, povezani z okužbo s HIV. Zato morajo bolnike ves čas natančno klinično opazovati zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem bolezni, povezanih s HIV.

### Širjenje okužbe

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

### Miokardni infarkt

Opazovalne študije so pokazale povezavo med miokardnim infarktom in jemanjem abakavirja. Bolniki, ki so bili vključeni v raziskavo, so večinoma že imeli izkušnje z antiretrovirusnimi zdravili. Podatki iz kliničnih študij so pokazali omejeno število miokardnih infarktov, kar ne more izključiti majhnega povečanja tveganja. V celoti dostopni podatki iz opazovalnih skupin in randomiziranih študij kažejo nekaj neskladnosti in ne morejo niti potrditi niti ovreči vzročne povezave med zdravljenjem z abakavirjem in tveganjem za miokardni infarkt. Ko predpisujete zdravilo Ziagen, poizkusite zmanjšati vse prilagodljive dejavnike tveganja (npr. kajenje, hipertenzijo in hiperlipidemijo).

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Na podlagi rezultatov *in vitro* preskušanj ter znanih glavnih presnovnih poti abakavirja obstaja le majhna verjetnost, da bo prišlo do s P450 povezanih interakcij z drugimi zdravili. P450 pri presnovi abakavirja ne igra pomembne vloge in abakavir ne zavira presnove povezane s CYP3A4. Izkazalo se je tudi, da abakavir *in vitro* pri klinično primernih koncentracijah ne zavira encimov CYP3A4, CYP2C9 ali CYP2D6. V kliničnih študijah niso zasledili indukcije jetrnih encimov. Tako je le malo verjetno, da bo prišlo do interakcij s protiretrovirusnimi zaviralci proteaze in drugimi zdravili, ki se presnavljajo z glavnimi encimi P450. Klinične študije so tudi pokazale, da med abakavirjem, zidovudinom in lamivudinom ni klinično pomembnih interakcij.

Močni induktorji encimov kot so rifampicin, fenobarbital in fenitoin lahko s svojim delovanjem na UDP-glukuroniltransferazo nekoliko znižajo koncentracijo abakavirja v plazmi.

*Etanol:* Presnova abakavirja se s sočasno zaužitim etanolom spremeni, kar ima za posledico povečanje AUC abakavirja za okoli 41 %. Vendar ti podatki niso klinično pomembni. Abakavir ne vpliva na presnovo etanola.

*Metadon:* V farmakokinetični študiji se je po sočasnem dajanju 600 mg abakavirja dvakrat dnevno z metadonom za 35 % zmanjšal abakavirjev  $C_{max}$  in za eno uro podaljšal  $t_{max}$ , medtem ko je AUC ostal nespremenjen. Smatra se, da spremembe v farmakokinetiki abakavirja niso klinično pomembne. V tej študiji je abakavir pospešil povprečno izločanje metadona iz organizma za 22%. Zato ne moremo izključiti indukcije encimov, ki presnavljajo zdravilo. Pri bolnikih, ki se zdravijo z metadonom in abakavirjem, moramo biti pozorni na morebitni pojav abstinenčnih znakov, ki pričajo o prenizkem odmerjanju, saj bo občasno morda treba zvišati odmerek metadona.

*Retinoidi:* Retinoidi se izločajo s pomočjo alkoholne dehidrogenaze. Interakcija z abakavirjem je možna, vendar je niso preučevali.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Kot splošno navodilo velja, da je treba upoštevati podatke na živalih, kot tudi izkušnje pri nosečnicah, kadar se odločamo o uporabi protiretrovirusnih učinkovin za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri nosečnicah in posledično za zmanjšanje tveganja vertikalnega prenosa na novorojenčka.

Študije na živalih so pokazale toksičnost za razvijajoč se zarodek in plod pri podganah, toda ne pri kuncih (glejte poglavje 5.3). Abakavir se je izkazal za karcinogenega v študijah na živalih (glejte poglavje 5.3). Klinična pomembnost teh ugotovitev na ljudeh ni znana. Izkazalo se je, da pri ljudeh prihaja do prehoda abakavirja in/ali njemu podobnih presnovkov skozi posteljico.

Pri nosečnicah je bilo znanih več kot 800 izidov po izpostavljenosti v prvem trimesečju in več kot 1000 izidov po izpostavljenosti po drugem in tretjem trimesečju, ki ne kažejo na malformacijske učinke abakavirja ali njegovih učinkov na plod/novorojenčka.

### *Moteno delovanje mitohondrijev*

Dokazano je, da nukleozidni in nukleotidni analogi in vitro in in vivo v različni meri okvarijo mitohondrije. Opisani so primeri motenega delovanja mitohondrijev pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili in utero in/ali po rojstvu izpostavljeni nukleozidnim analogom (glejte poglavje 4.4).

### Dojenje

Abakavir in njegovi presnovki se izločajo v mleko doječih podgan. Abakavir se izloča tudi v materino mleko pri človeku. Podatkov o varnosti abakavirja pri dajanju dojenčkom, mlajšim od treh mesecev, nimamo. Priporočljivo je, da ženske okužene z virusom HIV v nobenem primeru ne dojijo, da bi se tako preprečil prenos virusa HIV.

### Plodnost

Študije na živalih so pokazale, da abakavir ne vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

## **4.8 Neželene učinki**

Za številne neželene učinke, o katerih so poročali, ni ugotovljeno, ali so povezani z zdravilom Ziagen ali z velikim številom zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe s HIV, ali pa so se pojavili kot posledica samega bolezenskega procesa.

Številni, spodaj navedeni neželeni učinki se pri bolnikih s preobčutljivostjo na abakavir pojavijo pogosto (navzea, bruhanje, diareja, povišana telesna temperatura, letargija, izpuščaji). Tako je potrebno bolnike s katerim koli od teh simptomov obravnavati resno in presoditi možnost preobčutljivostne reakcije (glejte poglavje 4.4). Poročali so o zelo redkih primerih multiformnega eritema, Stevens-Johnsonovega sindroma ali toksične epidermalne nekrolize, ko preobčutljivosti na abakavir ni bilo mogoče izključiti. V takšnih primerih je potrebno zdravljenje z zdravili, ki vsebujejo abakavir, trajno opustiti.

Večina neželenih učinkov ni terjala omejitve zdravljenja. Klasificirani so bili na naslednji način: zelo pogosti (>1/10), pogosti (>1/100 do <1/10), občasni (>1/1.000 do <1/100), redki (>1/10.000 do <1/1.000), zelo redki (<1/10.000).

#### Presnovne in prehranske motnje

*Pogosti:* anoreksija

*Zelo redki:* laktacidoza

#### Bolezni živčevja

*Pogosti:* glavobol

#### Bolezni prebavil

*Pogosti:* slabost, bruhanje, driska

*Redki:* pankreatitis

#### Bolezni kože in podkožja

*Pogosti:* izpuščaji (brez sistemskih simptomov)

*Zelo redki:* multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

*Pogosti:* vročina, letargija, utrujenost.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### Preobčutljivost na abakavir

Znaki in simptomi povezani s HSR so navedeni spodaj. Odkriti so bili bodisi med kliničnimi študijami ali med spremljanjem v obdobju trženja zdravila. Znaki in simptomi, o katerih so poročali pri **vsaj 10 % bolnikov** s preobčutljivostno reakcijo, so navedeni v krepkem tisku.

Pri skoraj vseh bolnikih s preobčutljivostnimi reakcijami se kot del sindroma pojavi povišana telesna temperatura in/ali izpuščaji (običajno makulopapulozen ali urtikarijski), vendar pa so se preobčutljivostne reakcije pojavile tudi brez izpuščaja ali povišane telesne temperature. Ostali ključni simptomi vključujejo prebavne, dihalne ali konstitucionalne simptome kot sta letargija in splošno slabo počutje.

<i>Koža</i>	<b>izpuščaji</b> (običajno makulopapulozen ali urtikarijski)
<i>Prebavila</i>	<b>navzea, bruhanje, diareja, abdominalne bolečine</b> , razjede v ustih
<i>Dihala</i>	<b>dispneja, kašelj</b> , vnetje žrela, respiratorni distresni sindrom pri odraslih, dihalna odpoved
<i>Drugo</i>	<b>povišana telesna temperatura, letargija, splošno slabo počutje</b> ,



	edem, limfadenopatija, hipotenzija, konjunktivitis, anafilaksija
<i>Živčevje/psihiatrija</i>	<b>glavobol</b> , parestezija
<i>Hematologija</i>	limfopenija
<i>Jetra/pankreas</i>	<b>zvišane vrednosti testov jetrne funkcije</b> , hepatitis, jetrna odpoved
<i>Mišično-skeletni sistem</i>	<b>mialgija</b> , redkeje mioaliza, artralgijska, zvišane vrednosti kreatin-fosfokinaze
<i>Sečila</i>	zvišane vrednosti kreatinina, odpoved ledvic

Simptomi, povezani s HSR, se z nadaljevanjem zdravljenja slabšajo in so lahko življenjsko nevarni in v redkih primerih celo smrtni.

Pri ponovni uporabi abakavirja, po pojavu HSR na abakavir, se simptomi pojavijo hitro, že v nekaj urah. Pri takšni ponovitvi je bila HSR običajno hujša kot pri prvem pojavu in je lahko vključevala življenjsko nevarno hipotenzijo in smrt. Podobne reakcije so se v redkih primerih pojavile po ponovni uporabi abakavirja pri bolnikih, ki so imeli pred prenehanjem zdravljenja z abakavirjem le enega od ključnih simptomov preobčutljivosti (glejte zgoraj); v zelo redkih primerih so se pojavile celo pri bolnikih, ki so ponovno začeli zdravljenje, ne da bi pred tem imeli kakšne simptome HSR (tj. pri bolnikih, za katere je pred tem veljalo, da prenesejo abakavir).

#### *Presnovni parametri*

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

#### *Sindrom imunske reaktivacije*

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Opisan je bil tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. pojav Gravesove bolezni in avtoimunskega hepatitisa), toda opisani čas do začetka je bolj spremenljiv in ti dogodki se lahko pojavijo veliko mesecev po uvedbi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### *Osteonekroza*

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART. Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

#### Spremembe laboratorijskih vrednosti

V nadzorovanih kliničnih študijah so le redko opazili laboratorijske nenormalnosti, povezane z zdravilom Ziagen, pri čemer v incidenci med bolniki, zdravljenimi z zdravilom Ziagen, in kontrolnimi skupinami niso opazili razlik.

#### Pediatrična populacija

1206 pediatričnih bolnikov okuženih z virusom HIV, starih od 3 mesece do 17 let, so vključili v preskušanje ARROW (COL105677), pri čemer jih je 669 prejelo abakavir in lamivudin bodisi enkrat ali dvakrat na dan (glejte poglavje 5.1). Pri pediatričnih preiskovancih, ki so prejeli zdravljenje bodisi enkrat ali dvakrat na dan, niso v primerjavi z odraslimi ugotovili nobenih dodatnih varnostnih težav.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah so bolniki prejemali posamezne odmerke do 1200 mg in dnevne odmerke do 1800 mg zdravila Ziagen. Poročil o dodatnih neželenih učinkih razen tistih, o katerih so poročali pri normalnih odmerkih, ni bilo. Učinki pri večjih odmerkih niso znani. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika spremljati in nadzorovati zaradi toksičnosti (glejte poglavje 4.8) in izvajati ustrezno standardno podporno zdravljenje. Ni znano, ali je abakavir možno odstranjevati s peritonealno dializo ali hemodializo.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Nukleotidni in nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze, oznaka ATC: J05A F06

#### Mehanizem delovanja

Abakavir je NRTI. Je močan selektiven zaviralec HIV-1 in HIV-2. Abakavir se v celicah presnavlja v aktivno obliko, karbovir 5'-trifosfat (TP). *In vitro* študije so pokazale, da je mehanizem delovanja povezan s HIV in se kaže v inhibiciji encima HIV reverzne transkriptaze, kar ima za posledico terminacijo verige in prekinitve virusnega replikacijskega cikla. Protivirusno delovanje abakavirja v celični kulturi ni bilo antagonistično v kombinaciji z nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI) didanozinom, emtricitabinom, lamivudinom, stavudinom, tenofovirjem ali zidovudinom, nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze (NNRTI) nevirapinom ali zaviralcem proteaz (PI) amprenavirjem.

#### Odpornost

*Odpornost in vitro*: Izolati HIV-1, rezistentni na abakavir, so bili izolirani *in vitro* in so povezani s specifičnimi genotipskimi spremembami v kodonskem območju (kodoni M184V, K65R, L74V in Y115F) reverzne transkriptaze (RT). Rezistenca virusov proti abakavirju *in vitro* se razvije sorazmerno počasi, pri čemer so potrebne večkratne mutacije za klinično pomembno povečanje EC<sub>50</sub> v primerjavi z divjim tipom virusa.

*Odpornost in vivo (bolniki, ki še niso bili zdravljeni)*: V ključnih kliničnih preskušanjih pri izolatih večine bolnikov z virusnim neodzivom pri zdravljenju z režimom, ki je vseboval abakavir, bodisi niso odkrili z NRTI povezanih sprememb od izhodišča (45 %) ali pa so odkrili le selekcijo M184V ali M184I (45 %). Celotna pogostnost selekcije M184V ali M184I je bila visoka (54 %), redkejša so bile selekcije L74V (5 %), K65R (1 %) in Y115F (1 %). Ugotovljeno je bilo, da vključitev zidovudina v režim zmanjša pogostnost selekcij L74V in K65R v prisotnosti abakavirja (z zidovudinom: 0/40, brez zidovudina: 15/192, 8 %).

Zdravljenje	Abakavir + Combivir <sup>1</sup>	Abakavir + lamivudin + NNRTI	Abakavir + lamivudin + PI (ali PI/ritonavir)	Skupaj
Število oseb	282	1.094	909	2.285
Število virusnih neodzivov	43	90	158	291
Število genotipov med zdravljenjem	40 (100 %)	51 (100 %) <sup>2</sup>	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 %)
TAMs <sup>3</sup>	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1. Combivir je kombinacija lamivudina in zidovudina v fiksni odmerku.

2. Vključuje tri nevirusne neuspehe in štiri nepotrjene virusne neodzive.

3. Število oseb z  $\geq 1$  mutacijo timidinskih analogov (TAMs; "Thymidine analogue mutations").

Do selekcije mutacij timidinskih analogov lahko pride, če so timidinski analogi povezani z abakavirjem. V metaanalizi šestih kliničnih preskušanj pri režimu, ki je vseboval abakavir brez zidovudina (0/127), selekcije mutacij timidinskih analogov niso ugotovili, ugotovili pa so jo pri režimih, ki so vsebovali abakavir in timidinski analog zidovudin (22/86, 26 %).

*Odpornost in vivo (bolniki, ki so že bili zdravljeni):* Pri kliničnih izolatih bolnikov z nenadzorovano replikacijo virusa, ki so bili predhodno zdravljeni z nukleozidnimi zaviralci in so odporni na druge nukleozidne zaviralce, so dokazali klinično pomembno zmanjšanje občutljivosti za abakavir. V metaanalizi petih kliničnih preskušanj, v katerih je bil abakavir dodan 166 osebam zaradi stopnjevanja zdravljenja, je 123 oseb (74 %) imelo M184V/I, 50 oseb (30 %) T215Y/F, 45 oseb (27 %) M41L, 30 oseb (18 %) K70R in 25 oseb (15 %) D67N. K65R ni bila prisotna, L74V in Y115F pa sta bili občasni ( $\leq 3$  %). Model logistične regresije prediktivne vrednosti za genotip (prilagojeno na izhodiščno plazemsko vrednost HIV-1 RNA [vRNA], število CD4+ celic, število in trajanje predhodnih protiretrovirusnih zdravljenj) je pokazal, da je bila prisotnost 3 ali več mutacij, povezanih z odpornostjo proti NRTI, povezana z zmanjšanjem odziva v 4. tednu ( $p = 0,015$ ), prisotnost 4 ali več mutacij pa v povprečju v 24. tednu ( $p \leq 0,012$ ). Poleg tega sta insercijski kompleks na mestu 69 ali mutacija Q151M, običajno ugotovljena v kombinaciji z A62V, V75I, F77L in F116Y, povzročila visoko stopnjo odpornosti proti abakavirju.

Izhodišče Mutacija reverzne transkriptaze	4. teden (n = 166)		
	n	Mediana sprememba vRNA (log <sub>10</sub> c/ml)	Odstotek z < 400 kopij/ml vRNA
Brez	15	-0,96	40 %
Samo M184V	75	-0,74	64 %
Katerakoli ena mutacija NRTI	82	-0,72	65 %
Katerikoli dve mutaciji, povezani z NRTI	22	-0,82	32 %
Katerekoli tri mutacije, povezane z NRTI	19	-0,30	5 %
Štiri ali več mutacij, povezanih z NRTI	28	-0,07	11 %

*Fenotipska odpornost in navzkrižna odpornost:* Za fenotipsko odpornost proti abakavirju je potrebna mutacija M184V in še vsaj ena z abakavirjem povzročena mutacija ali mutacija M184V z večkratnimi mutacijami timidinskih analogov. Fenotipska navzkrižna odpornost proti drugim NRTI je v prisotnosti samo M184V ali samo M184I mutacije omejena. Zidovudin, didanozin, stavudin in tenofovir ohranijo protiretrovirusno delovanje proti takšnim variantam virusa HIV-1. Vendar prisotnost M184V s K65R povzroči navzkrižno odpornost med abakavirjem, tenofovirjem, didanozinom in lamivudinom ter prisotnost M184V z L74V povzroči navzkrižno odpornost med abakavirjem, didanozinom in lamivudinom. Prisotnost M184V z Y115F povzroči navzkrižno odpornost med abakavirjem in lamivudinom. Za ustrezno uporabo abakavirja je potrebno upoštevati trenutno veljavne algoritme.

Navzkrižna odpornost med abakavirjem in protiretrovirusnimi zdravili iz drugih skupin (npr. PI-ji ali NNRTI) ni verjetna.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Prikaz koristi zdravila Ziagen v glavnem temelji na rezultatih študij, ki so bile izvedene pri odraslih bolnikih, ki še niso bili zdravljeni. V teh študijah je bil uporabljen režim odmerjanja zdravila Ziagen v odmerku 300 mg dvakrat na dan, v kombinaciji z zidovudinom in lamivudinom.

*Režim odmerjanja dvakrat na dan (300 mg):*

- *Predhodno še nezdravljeni odrasli*

Pri odraslih, ki so se zdravili z abakavirjem v kombinaciji z lamivudinom in zidovudinom, je znašal delež bolnikov z virusno obremenitvijo, ki je ni bilo več moč detektirati (< 400 kopij/ml) in z vzporednim zvišanjem števila CD4 celic približno 70 % (analiza vseh bolnikov vključenih v študijo po 48 tednih).

V randomizirani, dvojno slepi in s placebom kontrolirani študiji na odraslih bolnikih so primerjali kombinacijo abakavirja, lamivudina in zidovudina s kombinacijo indinavirja, lamivudina in zidovudina. Zaradi visokega deleža prezgodnjih prekinitev (42 % bolnikov je zdravljenje prekinilo do 48. tedna), ni bilo mogoče sprejeti končnih zaključkov o ekvivalentnosti obeh zdravljenj v 48. tednu. Čeprav je bil protivirusni učinek kombinacije z abakavirjem v primerjavi s kombinacijo z indinavirjem podoben v deležu bolnikov z nezaznavno virusno obremenitvijo ( $\leq$  400 kopij/ml; analiza vseh

vključenih bolnikov (ITT - »*intention to treat*«): 47 % proti 49 %; analiza vseh bolnikov, ki so končali zdravljenje (AT - »*as treated*«): 86 % proti 94 %, za kombinacijo z abakavirjem oziroma kombinacijo z indinavirjem), so se rezultati nagibali v korist kombinaciji z indinavirjem, še zlasti v podskupini bolnikov z visoko virusno obremenitvijo (> 100.000 kopij/ml v izhodišču; ITT: 46 % proti 55 %; AT: 84 % proti 93 %, za abakavir oziroma indinavir).

V multicentrični, dvojno slepi, nadzorovani študiji (CNA30024) je bilo 654 z virusom HIV okuženih bolnikov, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, randomiziranih tako, da so bodisi prejeli abakavir v odmerku 300 mg dvakrat na dan bodisi zidovudin v odmerku 300 mg dvakrat na dan. V obeh primerih so prejeli še lamivudin v odmerku 150 mg dvakrat na dan in efavirenz v odmerku 600 mg enkrat na dan. Dvojno slepo zdravljenje je trajalo vsaj 48 tednov. V populaciji vseh vključenih bolnikov (ITT population – »*intet-to-treat population*«) je bil pri 70 % bolnikov, ki so prejeli abakavir, in pri 69 % bolnikov, ki so prejeli zidovudin, v 48. tednu dosežen virusni odziv s plazemsko HIV-1 RNA ≤50 kopij/ml (ocenjena vrednost v razliki zdravljenja: 0,8; 95 % interval zaupanja; -6,3; 7,9). V analizi vseh bolnikov, ki so končali zdravljenje (AT – »*as treated*«) je bila razlika med obema režimoma zdravljenja še bolj opazna (88 % bolnikov, ki so prejeli abakavir, in 95 % bolnikov, ki so prejeli zidovudin (ocenjena vrednost v razliki zdravljenja: -6,8; 95 % interval zaupanja -11,8; -1,7)). Kljub vsemu pa se obe analizi skladata z zaključkom, da sta si bila oba uporabljena režima zdravljenja enakovredna.

ACTG5095 je bilo randomizirano (1:1:1), dvojno slepo, s placebom nadzorovano preskušanje, ki so ga izvedli pri 1147 bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili. Primerjali so 3 režime zdravljenja: zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), abakavir (ABC), efavirenz (EFV) proti ZDV/3TC/EFV oziroma proti ZDV/3TC/ABC. Po povprečno 32 tednih spremljanja se je izkazalo, da je bilo zdravljenje v skupini s tremi nukleozidi ZDV/3TC/ABC virološko manj uspešno kot zdravljenje v drugih dveh skupinah, in sicer ne glede na izhodiščno virusno breme (< ali > 100.000 kopij/ml). Virološki neuspeh (HIV RNA > 200 kopij/ml) je bil opažen pri 26 % oseb, ki so prejemale ZDV/3TC/ABC, 16 % oseb, ki so prejemale ZDV/3TC/EFV, in 13 % oseb, ki so prejemale 4 zdravila. V 48. tednu je HIV RNA < 50 kopij/ml imelo 63 % oseb, ki so prejemale ZDV/3TC/ABC, 80 % oseb, ki so prejemale ZDV/3TC/EFV in 86 % oseb, ki so prejemale ZDV/3TC/ABC/EFV. V tem času je študijski odbor za spremljanje podatkov o varnosti zaradi visokega odstotka bolnikov z virološkim neuspehom prekinil zdravljenje v skupini, ki je prejemale ZDV/3TC/ABC. Preostali dve skupini sta nadaljevali s slepim zdravljenjem. Po povprečno 144 tednih spremljanja je bil virološki neuspeh opažen pri 25 % oseb, ki so prejemale ZDV/3TC/ABC/EFV, in 26 % oseb, ki so prejemale ZDV/3TC/EFV. Čas do prvega pojava virološkega neuspeha se med obema skupinama ni pomembneje razlikoval ( $p = 0,73$ , log-rank test). V tej študiji dodatek ABC k shemi ZDV/3TC/EFV ni pomembneje izboljšal učinkovitosti.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virološki neuspeh (HIV RNA > 200 kopij/ml)	32 tednov	26 %	16 %	13 %
	144 tednov	-	26 %	25 %
Virološki uspeh (48 tednov HIV RNA < 50 kopij/ml)		63 %	80 %	86 %

- *Predhodno že zdravljeni odrasli*

Pri bolnikih, ki so bili zmerno izpostavljeni protiretrovirusnem zdravljenju, je dodatek abakavirja k protiretrovirusni kombinaciji pokazal skromno prednost pri zmanjšanju virusne obremenitve (sprememba mediane 0,44 log<sub>10</sub> kopij/ml pri 16 tednih).

Pri bolnikih, predhodno intenzivno zdravljenih z NRTI, je učinkovitost abakavirja zelo nizka. Stopnja prednosti nove kombinacije je odvisna od narave in trajanja predhodnega zdravljenja, ki lahko izbere HIV-1 variante z navzkrižno odpornostjo proti abakavirju.

Režim odmerjanja enkrat dnevno (600 mg):

- *Predhodno še nezdravljeni odrasli*

Režim odmerjanja abakavirja enkrat na dan podpira multicentrična, dvojno slepa, nadzorovana študija, ki je pri 770 z virusom HIV okuženih, predhodno še nezdravljenih odraslih bolnikih trajala 48 tednov (CNA30021). V študijo so bili vključeni pretežno z virusom HIV okuženi asimptomatski bolniki – Center za preprečevanje in nadzor bolezni (CDC) stadij A. Randomizirani so bili tako, da so prejeli abakavir v odmerku 600 mg enkrat na dan ali v odmerku 300 mg dvakrat na dan v kombinaciji z efavirenzem in lamivudinom enkrat na dan. Pri obeh režimih zdravljenja je bil opažen podoben (enakovreden) klinični uspeh (ocenjena vrednost v razliki zdravljenja: -1,7; 95 % interval zaupanja: -8,4; 4,9). Iz teh rezultatov lahko s 95 % verjetnostjo zaključimo, da dejanska razlika, ki bi se nagibala v korist režima odmerjanja dvakrat na dan ni večja od 8,4 %. Ta možna razlika je dovolj majhna, da lahko postavimo končen zaključek, da sta si režima odmerjanja abakavirja enkrat ali dvakrat na dan enakovredna.

Pri obeh režimih zdravljenja je bil virusni neodziv (virusna obremenitev > 50 kopij/ml) podoben ter nizek: v skupini z režimom odmerjanja enkrat na dan 10 % in v skupini z režimom odmerjanja dvakrat na dan 8 %. Pri genotipski analizi je bilo na majhnem vzorcu ugotovljeno, da je tendenca pojava mutacij, povezanih z NRTI večja pri režimu odmerjanja abakavirja enkrat na dan kot pa pri režimu odmerjanja dvakrat na dan. Zaradi skopih podatkov, ki izhajajo iz te študije, pa zanesljivih zaključkov ne moremo podati. Trenutno so podatki o dolgotrajni uporabi abakavirja pri režimu odmerjanja enkrat na dan (nad 48 tednov) omejeni.

- *Predhodno že zdravljeni odrasli*

182 bolnikov, pri katerih je pri predhodnem zdravljenju prišlo do virusnega neodziva, je bilo v študiji CAL30001 randomiziranih tako, da so 48 tednov prejeli bodisi kombinacijo abakavir/lamivudin v fiksnem odmerku (FDC – »fixed-dose combination«) enkrat na dan bodisi abakavir v odmerku 300 mg dvakrat na dan in lamivudin v odmerku 300 mg enkrat na dan, v obeh primerih v kombinaciji s tenofovirjem in PI ali NNRTI. Rezultati, izhajajoči iz podobnega zmanjšanja vrednosti HIV-1 RNA, izmerjene na osnovi ugotovljene povprečne površine pod krivuljo, zmanjšane za izhodiščne vrednosti, kažejo, da je FDC skupina enakovredna skupini, ki je prejela abakavir dvakrat na dan (AAUCMB; -1,65 log<sub>10</sub> kopij/ml proti -1,83 log<sub>10</sub> kopij/ml; interval zaupanja 95 %; -0,13, 0,38). V obeh skupinah (vsi vključeni bolniki) je bil ugotovljen tudi podoben odstotek HIV-1 RNA < 50 kopij/ml (50 % proti 47 %) in < 400 kopij/ml (54 % proti 57 %). Vendar pa, ker so bili v to študijo vključeni le zmerno zdravljeni bolniki in ker izhodiščna obremenitev z virusom med skupinami ni bila enaka, je pri interpretaciji teh rezultatov potrebna previdnost.

260 bolnikov, pri katerih je pri predhodnem zdravljenju z abakavirjem v odmerku 300 mg dvakrat na dan in lamivudinom v odmerku 150 mg dvakrat na dan ter PI ali NNRTI prišlo do virusne supresije, je bilo nato v študiji ESS30008 randomiziranih tako, da so 48 tednov bodisi nadaljevali z opisanim režimom zdravljenja bodisi jim je bilo za isto obdobje uvedeno zdravljenje s kombinacijo abakavir/lamivudin v fiksnem odmerku in PI ali NNRTI. Rezultati kažejo, da je bil v skupini, ki je prejela kombinacijo abakavir/lamivudin v fiksnem odmerku, virusni odziv podoben (enakovreden) odzivu v skupini, ki je prejela abakavir in lamivudin (izhajajoč iz odstotka oseb s HIV-1 RNA < 50 kopij/ml (90 % oziroma 85 %; interval zaupanja 95 %; -2,7; 13,5)).

*Dodatne informacije:*

Varnost in učinkovitost zdravila Ziagen v številnih kombinacijah z različnimi zdravili še vedno ni v celoti ocenjena (posebno v kombinaciji z NNRTI).

Abakavir prehaja v cerebrospinalno tekočino (CSF – »cerebrospinal fluid«) (glejte poglavje 5.2) in izkazalo se je, da zmanjšuje raven HIV-1 RNA v CSF. Vendar pa niso zasledili nobenih nevropsiholoških motenj, kadar so ga dajali bolnikom obolelim z AIDS-om in demenco.

Pediatrična populacija:

V okviru randomizirane, multicentrične, kontrolirane študije z virusom HIV okuženih pediatričnih bolnikov, je bila opravljena randomizirana primerjava režima odmerjanja abakavirja in lamivudina enkrat v primerjavi z dvakrat na dan. 1206 pediatričnih bolnikov, starih od 3 mesece do 17 let, so vključili v preskušanje ARROW (COL105677) in so prejeli odmerke v skladu z odmernimi priporočili glede na telesno maso po terapevtskih smernicah Svetovne zdravstvene organizacije (Protiretrovirusno zdravljenje okužbe s HIV pri dojenčkih in otrocih, 2006). Po 36 tednih režima odmerjanja, ki je vključeval abakavir in lamivudin dvakrat na dan, so 669 primernih preiskovancev randomizirali bodisi na nadaljevanje uporabe dvakrat na dan bodisi na prehod na uporabo abakavirja in lamivudina enkrat na dan za vsaj 96 tednov. Kliničnih podatkov za otroke, stare do enega leta, v tej študiji ni bilo na voljo. Rezultati so prikazani v spodnji preglednici:

**Virološki odziv glede na HIV-1 RNA v plazmi manj kot 80 kopij/ml, v 48. in 96. tednu pri randomizaciji jemanja abakavirja + lamivudina enkrat na dan v primerjavi z dvakrat na dan v preskušanju ARROW (analiza opaženih)**

	<b>Dvakrat na dan n (%)</b>	<b>Enkrat na dan n (%)</b>
<b>0. teden (po <math>\geq</math> 36 tednih zdravljenja)</b>		
HIV-1 RNA v plazmi < 80 kopij/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Razlika v tveganju (enkrat na dan- dvakrat na dan)	-4,8 % (95 % IZ od -11,5 % do +1,9 %), p = 0,16	
<b>48. teden</b>		
HIV-1 RNA v plazmi < 80 kopij/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Razlika v tveganju (enkrat na dan- dvakrat na dan)	-1,6 % (95 % IZ od -8,4 % do +5,2 %), p = 0,65	
<b>96. teden</b>		
HIV-1 RNA v plazmi < 80 kopij/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Razlika v tveganju (enkrat na dan- dvakrat na dan)	-2,3 % (95 % IZ od -9,3 % do +4,7 %), p = 0,52	

Dokazano je bilo, da je skupina z odmerjanjem abakavirja + lamivudina enkrat na dan neinferiorna skupini z odmerjanjem dvakrat na dan glede na vnaprej opredeljeno mejo neinferiornosti -12 % za primarni opazovani dogodek < 80 kopij/ml v 48. tednu in v 96. tednu (sekundarni opazovani dogodek), ter vse druge testirane prage (< 200 kopij/ml, < 400 kopij/ml, < 1000 kopij/ml), ki so bili vsi znotraj omenjene meje neinferiornosti. Analize podskupin za testiranje heterogenosti med odmerjanjem enkrat in dvakrat na dan niso pokazale značilnih vplivov spola, starosti ali virusne obremenitve ob randomizaciji. Sklepi potrjujejo neinferiornost ne glede na metodo analize.

V ločeni študiji, ki je primerjala odkrite kombinacije NRTI (z dodatkom zakritega nelfinavirja ali brez) pri otrocih, je bil delež tistih, ki so po 48 tednih imeli  $\leq 400$  kopij/ml HIV-1 RNA, v skupini, zdravljeni z abakavirjem in lamivudinom (71 %) ali abakavirjem in zidovudinom (60 %), večji kot pri skupini, zdravljeni z lamivudinom in zidovudinom (47 %) [ $p = 0,09$ , analiza ITT]. Podobno je imel večji delež otrok zdravljenih s kombinacijami z abakavirjem  $< 50$  kopij/ml HIV-1 RNA v 48. tednu (53 %, 42 % in 28 %,  $p = 0,07$ ).

V farmakokinetični študiji (PENTA 15) so štirje virološko obvladani preiskovanci, mlajši od 12 mesecev, prešli s peroralne raztopine abakavirja in lamivudina dvakrat na dan na režim odmerjanja enkrat na dan. Trije preiskovanci so imeli v 48. tednu nezaznavno virusno obremenitev, eden pa je imel HIV-RNA v plazmi 900 kopij/ml. Pri teh preiskovancih niso opazili nobenih težav z varnostjo.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Pri peroralnem dajanju se abakavir hitro in dobro absorbira. Absolutna biološka razpoložljivost peroralnega abakavirja je pri odraslih približno 83 %. Po peroralnem vnosu znaša povprečni čas ( $t_{max}$ ) do največje koncentracije abakavirja v serumu približno 1,5 ure za tablete in približno 1 uro za raztopino.

Pri terapevtskem odmerku 300 mg dvakrat na dan je srednja (CV)  $C_{max}$  abakavirja v stanju dinamičnega ravnovesja približno 3,00  $\mu\text{g/ml}$  (30 %) in  $C_{min}$  abakavirja v stanju dinamičnega ravnovesja približno 0,01  $\mu\text{g/ml}$  (99 %). Srednja (CV) AUC v 12-urnem odmernem intervalu je bila 6,02  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (29 %), kar je ekvivalentno dnevni AUC približno 12,0  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Vrednost  $C_{max}$  za peroralno raztopino je rahlo višja od tiste pri tabletah. Po 600 mg odmerku abakavirja v obliki tablet je bila srednja (CV)  $C_{max}$  abakavirja približno 4,26  $\mu\text{g/ml}$  (28 %), srednja (CV)  $AUC_{\infty}$  pa 11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (21 %).

Hrana je zadržala absorpcijo in zmanjšala  $C_{max}$ , vendar pa na celotno plazemsko koncentracijo (AUC) ni vplivala. Zato se zdravilo Ziagen lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Pri uporabi zdrobljenih tablet v manjši količini redke hrane ali tekočine vpliva na farmacevtsko kakovost in s tem na klinično učinkovitost ne pričakujemo. Ta zaključek temelji na fizikalno-kemijskih in farmakokinetičnih podatkih ter predpostavki, da bolnik tableto zdrobi in jo nato v celoti doda redki hrani ali tekočini ter takoj zaužije.

### Porazdelitev

Po intravenski aplikaciji je navidezni volumen porazdelitve približno 0,8 l/kg, kar kaže, da abakavir prosto prehaja v telesna tkiva.

Študije pri bolnikih, okuženih s HIV, so pokazale dobro prehajanje abakavirja v CSF, pri čemer je razmerje AUC med CSF in plazmo od 30-44 %. Vrednosti najvišjih koncentracij so devetkrat večje od  $IC_{50}$  abakavirja (0,08  $\mu\text{g/ml}$  ali 0,26  $\mu\text{M}$ ) pri odmerku 600 mg abakavirja dvakrat dnevno.

Študije o vezavi na plazemske beljakovine *in vitro* kažejo, da je vezava abakavirja na humane plazemske beljakovine pri terapevtskih koncentracijah majhna do zmerna (~49 %). To izkazuje majhno verjetnost interakcij z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja vezave na plazemske beljakovine.

### Biotransformacija

Abakavir se v prvi vrsti presnavlja v jetrih, približno 2 % prejetega odmerka pa se izloči skozi ledvice v nespremenjeni obliki. Pri človeku se primarno presnavlja z alkoholno dehidrogenazo in glukuroniranjem, pri čemer nastane 5'-karboksilna kislina in 5'-glukuronid, ki znašata približno 66 % prejetega odmerka. Presnovki se izločajo s sečem.



## Izločanje

Srednja razpolovna doba abakavirja je približno 1,5 ure. Po večkratnem peroralnem odmerku po 300 mg dvakrat dnevno se abakavir znatno ne akumulira. V jetrih nastali presnovki abakavirja se izločajo pretežno s sečem. Delež presnovkov in nespremenjenega abakavirja, ki se izločijo v seču, znaša približno 83 % prejetega odmerka. Ostanek se izloči z blatom.

## Znotrajcelična farmakokinetika

V študiji, kjer je 20 z virusom HIV okuženih bolnikov prejelo abakavir v odmerku 300 mg dvakrat na dan, pri čemer je bil pred obdobjem 24-urnega jemanja vzorcev dan le en 300 mg odmerek, je bil geometrični srednji končni znotrajcelični razpolovni čas karbovir-5'-trifosfata v stanju dinamičnega ravnovesja 20,6 ur. V navzkrižni študiji pri 27 bolnikih, okuženih z virusom HIV, je bila znotrajcelična izpostavljenost karbovir-TP-ju večja pri režimu odmerjanja abakavirja 600 mg enkrat na dan ( $AUC_{24,ss} + 32\%$ ,  $C_{max24,ss} + 99\%$  in  $C_{trough} + 18\%$ ) kot pri režimu odmerjanja 300 mg dvakrat na dan. Ti podatki na splošno podpirajo uporabo abakavirja v odmerku 600 mg enkrat na dan za zdravljenje bolnikov, okuženih z virusom HIV. Še več, učinkovitost in varnost takšne kombinacije, dane enkrat dnevno, je bila dokazana z osrednjo klinično študijo (CNA30021- Glejte poglavje 5.1 Klinične izkušnje).

## Posebne populacije bolnikov

### *Jetrna okvara*

Abakavir se v prvi vrsti presnavlja v jetrih. Farmakokinetiko abakavirja so preučevali pri bolnikih z blago jetrno okvaro (Child-Pugh ocena 5-6), ki so dobili enkratni odmerek 600 mg. V območju 10,4 do 54,8 ug.h/ml je bila srednja vrednost AUC 24,1 ug.h/ml. Rezultati so pokazali, da se je AUC abakavirja povprečno povečala za 1,89-krat (1,32; 2,70); 90 % interval zaupanja, eliminacijska razpolovna doba pa povprečno za 1,58-krat (1,22; 2,04); 90 % interval zaupanja. Zaradi znatne variabilnosti v izpostavljenosti abakavirju pri bolnikih z blago jetrno okvaro ni mogoče podati dokončnih priporočil o zmanjšanju odmerka.

Abakavir se ne priporoča pri bolnikih, ki imajo zmerno ali hudo jetrno okvaro.

### *Ledvična okvara*

Abakavir se presnavlja predvsem v jetrih, pri čemer se ga 2 % izloči v nespremenjeni obliki s sečem. Pri bolnikih s končnim stadijem ledvične odpovedi je farmakokinetika abakavirja podobna kot pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem. Zato za bolnike z ledvično okvaro ni treba prilagajati odmerkov. Zaradi omejenih izkušenj naj bolniki v končnem stadiju ledvične odpovedi ne uporabljajo zdravila Ziagen.

### *Pediatrična populacija*

Klinični poskusi pri otrocih so pokazali, da se abakavir hitro in dobro absorbira iz peroralne raztopine in tablet. Izpostavljenost abakavirju v plazmi je bila enaka za obe formulaciji ob uporabi enakega odmerka. Otroci, ki prejema abakavir v obliki peroralne raztopine po priporočenem režimu odmerjanja, dosežejo podobno izpostavljenost abakavirju v plazmi kot odrasli. Otroci, ki prejema abakavir v obliki peroralnih tablet po priporočenem režimu odmerjanja, dosežejo višjo izpostavljenost abakavirju v plazmi kot otroci, ki prejema peroralno raztopino; v obliki tablet se namreč dajejo višji odmerki (v mg/kg).

Za dojenčke, mlajše od treh mesecev, nimamo dovolj podatkov o varnosti zdravila Ziagen, da bi ga priporočili za uporabo. Omejeno število podatkov, ki so na razpolago, kaže, da odmerek peroralne raztopine 2 mg/kg pri novorojenčkih, mlajših od 30 dni, zagotavlja podobne ali večje AUC v primerjavi z odmerkom peroralne raztopine 8 mg/kg, ki ga dajemo starejšim otrokom.

Farmakokinetični podatki so bili pridobljeni iz 3 farmakokinetičnih študij (PENTA 13, PENTA 15 in FK podštudija ARROW), ki so zajele otroke do 12. leta starosti. Podatki so prikazani v spodnji preglednici:

**Povzetek AUC (0-24) abakavirja v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) in statistične primerjave peroralne uporabe enkrat in dvakrat na dan v študijah**

Študija	Starostna skupina	abakavir odmerjanje 16 mg/kg enkrat na dan, geometrična sredina (95 % IZ)	abakavir odmerjanje 8 mg/kg dvakrat na dan, geometrična sredina (95 % IZ)	Primerjava enkrat in dvakrat na dan, razmerje geometričnih sredin po metodi najmanjših kvadratov (90 % IZ)
FK podštudija ARROW 1. del	Od 3 do 12 let (n = 36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89-1,08)
PENTA 13	Od 2 do 12 let (n = 14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	Od 3 do 36 mesecev (n = 18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

V študiji PENTA 15 je bila geometrična srednja vrednost AUC (0-24) (95 % IZ) abakavirja v plazmi pri štirih preiskovancih, mlajših od 12 mesecev, ki so prešli z režima odmerjanja dvakrat na dan na režim odmerjanja enkrat na dan (glejte poglavje 5.1) 15,9 (8,86; 28,5)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  med odmerjanjem enkrat na dan ter 12,7 (6,52; 24,6)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  med odmerjanjem dvakrat na dan.

#### Starostniki

Pri bolnikih, starejših od 65 let, niso izvajali farmakokinetičnih študij z abakavirjem.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

V bakterijskih testih abakavir ni bil mutagen, pokazala pa se je *in vitro* aktivnost v testu na kromosomske aberacije na človeških limfocitih, testu na mišjem limfomu ter v *in vivo* mikronukleusnem testu. Rezultati so v skladu z doslej znano aktivnostjo preostalih nukleozidnih analogov. Rezultati kažejo, da ima abakavir pri visokih testnih koncentracijah tako *in vitro* kot *in vivo* majhen potencial za povzročitev kromosomske okvare.

Študije karcinogenosti peroralno danega abakavirja pri miših in podganah so pokazale večjo pogostnost pojava malignih in nemalignih tumorjev. Maligni tumorji so se pri samcih obeh vrst pojavljali na prepucialni žlezi, pri samicah obeh vrst pa na klitorisu, medtem, ko so se pri podganjih samcih pojavljali na ščitnici, pri podganjih samicah pa na jetrih, sečnem mehurju, limfnih vozlih in v podkožju.

Večina teh tumorjev se je razvila pri dajanju najvišjih odmerkov, to je 330 mg/kg/dan pri miših in 600 mg/kg/dan pri podganah. Izjema je bil tumor na prepucialni žlezi, ki se je pri miših pojavil pri odmerku 110 mg/kg/dan. Sistemska izpostavljenost, ki na miših in podganah ni imela še nobenega karcinogenega učinka, je bila ekvivalentna 3 in 7-kratni vrednosti sistemske izpostavljenosti pri človeku med zdravljenjem. Čeprav karcinogeni potencial pri človeku ni preučen, ti podatki kažejo, da potencialne klinične koristi pri človeku odtehtajo tveganje zaradi karcinogenih učinkov.

Predklinične toksikološke študije so pokazale, da je zdravljenje z abakavirjem povečalo težo jeter pri podganah in opicah. Klinična pomembnost tega ni znana. V kliničnih študijah ni dokazov, da bi bil abakavir hepatotoksičen. Prav tako pri človeku še niso preučevali avtoindukcije presnove abakavirja ali indukcije presnove drugih zdravil, ki se presnavljajo v jetrih.

Po dvoletnem dajanju abakavirja mišim in podganam so na njihovem srcu opazili blago miokardialno degeneracijo. Sistemske izpostavljenosti so bile ekvivalentne 7 do 24-kratni sistemski izpostavljenosti, kakršno pričakujemo pri človeku. Klinična pomembnost tega podatka ni bila ugotovljena.

V študijah reproduktivne toksičnosti so opazili embrionalno in fetalno toksičnost pri podganah, ne pa tudi pri kuncih. Te ugotovitve vključujejo zmanjšanje telesne mase ploda, edeme ploda in porast skeletnih variacij/malformacij, zgodnje intrauterine smrti in mrtvorodnost. Iz teh ugotovitev o embrio-fetalni toksičnosti ni bilo mogoče podati zaključkov o teratogenem potencialu abakavirja.

Študija plodnosti pri podganah je pokazala, da abakavir ne vpliva na plodnost samcev in samic.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro

mikrokristalna celuloza  
natrijev karboksimetilškrob  
magnezijev stearat  
brezvodni koloidni silicijev dioksid

#### Filmska obloga

gliceriltriacetat  
hipromeloza  
titanov dioksid  
polisorbat 80  
rumeni železov oksid

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatla s 60 tabletami v PVC/aluminij/papir pretisnem omotu, varnem za otroke.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Velika Britanija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/99/112/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 8. julij 1999

Datum zadnjega podaljšanja: 21. marec 2014

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **1. IME ZDRAVILA**

Ziagen 20 mg/ml peroralna raztopina

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Vsak ml peroralne raztopine vsebuje 20 mg abakavirja (v obliki sulfata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

sorbitol (E420) 340 mg/ml  
metilparahidroksibenzoat (E218) 1,5 mg/ml  
propilparahidroksibenzoat (E216) 0,18 mg/ml

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Peroralna raztopina

Peroralna raztopina je bistra do rahlo svetlikajoče rumenkasta vodna raztopina, ki pa lahko čez čas postane rjava.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Ziagen je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje odraslih, mladostnikov in otrok, okuženih z virusom HIV (Human Immunodeficiency Virus) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Prikaz prednosti zdravila Ziagen v glavnem temelji na rezultatih študij, ki so bile pri režimu odmerjanja dvakrat na dan izvedene pri odraslih bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s kombinirano terapijo (glejte poglavje 5.1).

Pred uvedbo zdravljenja z abakavirjem je pri vsakem bolniku, okuženim z virusom HIV, treba opraviti presejalni test za prisotnost alela HLA-B\*5701, ne glede na rasno poreklo (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z alelom HLA-B\*5701 se abakavir ne sme uporabljati.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravilo Ziagen naj predpisujejo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem okužb s HIV.

Zdravilo Ziagen se jemlje skupaj s hrano ali brez nje.

Zdravilo Ziagen je na voljo tudi v obliki tablet.

Odrasli, mladostniki in otroci (ki tehtajo vsaj 25 kg):

Priporočeni odmerek zdravila Ziagen znaša 600 mg (30 ml) na dan. Priporočeni odmerek se lahko jemlje kot 300 mg (15 ml) dvakrat na dan ali kot 600 mg (30 ml) enkrat na dan (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Otroci (ki tehtajo manj kot 25 kg:)

*Otroci, od enega leta starosti:* Priporočeni odmerek znaša 8 mg/kg dvakrat na dan, do skupno največ 600 mg (30ml) na dan.

*Otroci, od treh mesecev do enega leta starosti:* Priporočeni odmerek je 8 mg/kg dvakrat na dan. Če režim odmerjanja dvakrat na dan ni izvedljiv, se lahko razmisli o režimu odmerjanja 16 mg/kg/dan) enkrat na dan. Treba je upoštevati, da so podatki o enkrat dnevnem režimu odmerjanja za to populacijo omejeni (glejte poglavje 5.1 in 5.2).

*Otroci, mlajši od treh mesecev:* Izkušnje pri otrocih, mlajših od treh mesecev, so omejene (glejte poglavje 5.2).

Bolniki, ki bodo prešli z režima odmerjanja dvakrat na dan na režim odmerjanja enkrat na dan, morajo vzeti priporočeni enkratni dnevni odmerek (kot je navedeno zgoraj) približno 12 ur po zadnjem odmerku režima odmerjanja dvakrat na dan in nato nadaljevati z jemanjem priporočenega enkratnega dnevnega odmerka (kot je navedeno zgoraj) približno vsakih 24 ur. Bolniki, ki bodo prešli nazaj na režim odmerjanja dvakrat na dan, morajo vzeti odmerek približno 24 ur po zadnjem enkratnem dnevnem odmerku.

### Posebne populacije

#### *Ledvična okvara*

Za bolnike z motnjami v delovanju ledvic ni treba prilagajati odmerkov. Vendar pa se zdravila Ziagen ne priporoča v končnem stadiju ledvičnega obolenja (glejte poglavje 5.2).

#### *Jetrna okvara*

Abakavir se v prvi vrsti presnavlja v jetrih. Za bolnike z blago jetrno okvaro (Child-Pugh ocena 5-6) ni možno pripraviti dokončnih priporočil za odmerjanje. Pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro ni na voljo kliničnih podatkov, zato uporaba abakavirja ni priporočljiva, razen če je nujno potrebna. Če se abakavir uporabi pri bolnikih z blago jetrno okvaro, je potreben skrben nadzor, vključno z nadziranjem plazemske vrednosti abakavirja (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Starostniki*

Za bolnike nad 65. letom starosti trenutno nimamo farmakokinetičnih podatkov.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na abakavir ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Glejte poglavji 4.4 in 4.8.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Preobčutljivostne reakcije (glejte tudi poglavje 4.8):

Abakavir je povezan s tveganjem za preobčutljivostne reakcije (HSR) (glejte poglavje 4.8), za katere sta značilna povišana telesna temperatura in/ali izpuščaji, skupaj z drugimi simptomi, ki nakazujejo prizadetost več organov. Med uporabo abakavirja so opažali HSR; nekatere od njih so bile življenjsko nevarne in v primeru neustreznega vodenja v redkih primerih smrtne.

Tveganje za pojav HSR na abakavir je visoko pri bolnikih, ki so imeli pozitiven test za alel HLA-B\*5701. Pri bolnikih, ki niso prenašalci tega alela, so redkeje poročali o HSR na abakavir.

Zato je treba upoštevati naslednje:

- HLA-B\*5701 status je vedno treba dokumentirati pred začetkom zdravljenja.
- Zdravila Ziagen se nikdar ne sme uvesti bolnikom s pozitivnim HLA-B\*5701 statusom; prav tako se ga ne sme uvesti bolnikom z negativnim HLA-B\*5701 statusom, ki so imeli v

preteklosti med uporabo sheme z abakavirjem sum na HSR na abakavir (npr. Kivexa, Trizivir, Triumeq).

- **Zdravljenje z zdravilom Ziagen je potrebno prekiniti brez odlašanja** v primeru suma na HSR, tudi ob odsotnosti alela HLA-B\*5701. Odlašanje s prenehanjem zdravljenja z zdravilom Ziagen, ko se pojavi preobčutljivost, lahko povzroči življenjsko nevarne reakcije.
- Po prenehanju zdravljenja z zdravilom Ziagen iz razloga suma na HSR, se **zdravila Ziagen ali katerega koli drugega zdravila, ki vsebuje abakavir** (npr. Kivexa, Trizivir, Triumeq) **nikoli ne sme ponovno uvesti**.
- Ponovna uvedba zdravil z abakavirjem po sumu na HSR na abakavir lahko povzroči takojšnjo ponovitev simptomov v nekaj urah. Takšna ponovitev je po navadi hujša od prvega pojava in lahko vključuje življenjsko nevarno hipotenzijo in smrt.
- Da bi preprečili ponovno uporabo abakavirja, je treba bolnikom, ki so imeli sum na HSR, naročiti, naj preostalo peroralno raztopino zdravila Ziagen zavržejo.

#### Klinični opis HSR na abakavir

HSR na abakavir so dobro opredelili v kliničnih študijah in med obdobjem spremljanja po prihodu zdravila na trg. Simptomi se običajno pojavijo v prvih šestih tednih (povprečen čas do pojava je 11 dni) po začetku zdravljenja z abakavirjem, **vendar pa se lahko preobčutljivostne reakcije pojavijo kadar koli med zdravljenjem**.

Skoraj vse HSR na abakavir vključujejo povišano telesno temperaturo in/ali izpuščaj. Drugi znaki in simptomi, opaženi v okviru HSR na abakavir, so podrobno opisani v poglavju 4.8 (Opis izbranih neželenih učinkov), vključno z dihalnimi in prebavnimi simptomi. Pomembno je, da **lahko takšni simptomi povzročijo napačno prepoznavo HSR kot boleznih dihal (pljučnica, bronhitis, faringitis) ali kot gastroenteritisa**.

Simptomi, ki so pogojeni s preobčutljivostno reakcijo HSR, se z nadaljevanjem zdravljenja slabšajo in lahko postanejo življenjsko nevarni. Po prenehanju jemanja abakavirja ti simptomi navadno izginejo.

V redkih primerih so se pri bolnikih, ki so abakavir nehali jemati zaradi drugih razlogov, ne zaradi simptomov HSR, v nekaj urah po ponovni uvedbi zdravljenja z abakavirjem, pojavile življenjsko nevarne reakcije (glejte poglavje 4.8, Opis izbranih neželenih učinkov). Ponovno uvedbo abakavirja je treba pri takšnih bolnikih opraviti v okolju, kjer je takoj na voljo zdravniška pomoč.

#### Mitohondrijska disfunkcija po izpostavljenosti in utero

Nukleozidni in nukleotidni analogi lahko v različnih stopnjah vplivajo na mitohondrijsko funkcijo, kar je najbolj izrazito pri stavudinu, didanozinu in zidovudinu. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom; ta so pretežno zadevala zdravljenje z režimi, ki vsebujejo zidovudin. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti učinki so bili pogosto prehodni. Redko so poročali o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno obnašanje). Trenutno ni znano, ali so takšne nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrokih, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleozidnim in nukleotidnim analogom, pri katerih se pojavijo resne klinične ugotovitve neznanega vzroka, še zlasti nevrološke. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

#### Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

### Pankreatitis

Poročajo o primerih pankreatitisa, vendar vzročna povezava z zdravljenjem z abakavirjem ni dokazana.

### Zdravljenje s kombinacijo treh nukleozidov

Pri bolnikih z visoko virusno obremenitvijo (>100.000 kopij/ml) je treba tehtno razmisliti o odločitvi za trojno kombinacijo z abakavirjem, lamivudinom in zidovudinom (glejte poglavje 5.1).

Če so bolniki enkrat na dan prejeli abakavir v kombinaciji s tenofovirjevim dizoproksilfumaratom in lamivudinom, so poročali o visokem odstotku virusnega neodziva in o pojavu odpornosti v zgodnji fazi zdravljenja.

### Bolezen jeter

Pri bolnikih s hudimi motnjami v delovanju jeter, varnost in učinkovitost zdravila Ziagen nista bili dokazani. Zdravilo Ziagen se ne priporoča pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki z že obstoječimi motnjami v delovanju jeter, vključno z aktivnim kroničnim hepatitisom, imajo med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem povečano pogostnost nenormalnosti jetrne funkcije in jih moramo nadzorovati v skladu s standardno prakso. Če obstajajo dokazi o poslabšanju jetrnega obolenja pri takih bolnikih, je treba razmisliti o prekinitvi ali prenehanju zdravljenja.

### Bolniki sočasno okuženi s kroničnim virusom hepatitisa B ali C

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, obstaja večje tveganje za resne in potencialno smrtne neželene učinke, povezane z jetri. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C upoštevajte tudi relevantne informacije o teh zdravilih.

### Bolezen ledvic

Zdravila Ziagen ne smemo dajati bolnikom v končnem stadiju ledvične odpovedi (glejte poglavje 5.2).

### Pomožne snovi

Zdravilo Ziagen peroralna raztopina vsebuje 340 mg/ml sorbitola. Po priporočilih za odmerjanje vsebuje vsak odmerek 15 ml) 5 g sorbitola. Bolniki z redkimi dednimi težavami intolerance za fruktozo tega zdravila ne smejo jemati. Sorbitol ima lahko blag odvajalni učinek. Kalorična vrednost sorbitola je 2,6 kcal/g.

Zdravilo Ziagen peroralna raztopina vsebuje tudi metilparahidroksibenzoat in propilparahidroksibenzoat, ki lahko povzročata alergijske reakcije (lahko zapoznele).

### Sindrom imunske reaktivacije



Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis carinii* povzročena pljučnica. Kakršnekoli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. V okviru imunske reaktivacije je bil opisan tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. pojav Gravesove bolezni in avtoimunskega hepatitisa), toda opisani čas do začetka je bolj spremenljiv in ti dogodki se lahko pojavijo veliko mesecev po uvedbi zdravljenja.

### Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

### Oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Ziagen ali katerokoli drugo protiretrovirusno zdravljenje, se lahko kljub temu razvijejo oportunistične okužbe ali drugi zapleti, povezani z okužbo s HIV. Zato morajo bolnike ves čas natančno klinično opazovati zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem bolezni, povezanih s HIV.

### Širjenje okužbe

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

### Miokardni infarkt

Opazovalne študije so pokazale povezavo med miokardnim infarktom in jemanjem abakavirja. Bolniki, ki so bili vključeni v raziskavo, so večinoma že imeli izkušnje z antiretrovirusnimi zdravili. Podatki iz kliničnih študij so pokazali omejeno število miokardnih infarktov, kar ne more izključiti majhnega povečanja tveganja. V celoti dostopni podatki iz opazovalnih skupin in randomiziranih študij kažejo nekaj neskladnosti in ne morejo niti potrditi niti ovreči vzročne povezave med zdravljenjem z abakavirjem in tveganjem za miokardni infarkt. Ko predpisujete zdravilo Ziagen, poizkusite zmanjšati vse prilagodljive dejavnike tveganja (npr. kajenje, hipertenzijo in hiperlipidemijo).

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Na podlagi rezultatov *in vitro* preskušanj, ter znanih glavnih presnovnih poti abakavirja obstaja le majhna verjetnost, da bo prišlo do s P450 povezanih interakcij z drugimi zdravili. P450 pri presnovi abakavirja ne igra pomembne vloge in abakavir ne zavira presnove povezane s CYP3A4. Izkazalo se je tudi, da abakavir *in vitro* pri klinično primernih koncentracijah ne zavira encimov CYP3A4, CYP2C9 ali CYP2D6. V kliničnih študijah niso zasledili indukcije jetrnih encimov. Tako je le malo verjetno, da bo prišlo do interakcij s protiretrovirusnimi zaviralci proteaze in drugimi zdravili, ki se presnavljajo z glavnimi encimi P450. Klinične študije so tudi pokazale, da med abakavirjem, zidovudinom in lamivudinom ni klinično pomembnih interakcij.

Močni induktorji encimov kot so rifampicin, fenobarbital in fenitoin lahko s svojim delovanjem na UDP-glukuroniltransferazo nekoliko znižajo koncentracijo abakavirja v plazmi.

*Etanol:* Presnova abakavirja se s sočasno zaužitim etanolom spremeni, kar ima za posledico povečanje AUC abakavirja za okoli 41 %. Vendar ti podatki niso klinično pomembni. Abakavir ne vpliva na presnovo etanola.

*Metadon:* V farmakokinetični študiji se je po sočasnem dajanju 600 mg abakavirja dvakrat dnevno z metadonom za 35 % zmanjšal abakavirjev  $C_{max}$  in za eno uro podaljšal  $t_{max}$ , medtem ko je AUC ostal nespremenjen. Smatra se, da spremembe v farmakokinetiki abakavirja niso klinično pomembne. V tej študiji je abakavir pospešil povprečno izločanje metadona iz organizma za 22 %. Zato ne moremo izključiti indukcije encimov, ki presnavljajo zdravilo. Pri bolnikih, ki se zdravijo z metadonom in abakavirjem, moramo biti pozorni na morebitni pojav abstinenčnih znakov, ki pričajo o prenizkem odmerjanju, saj bo občasno morda treba zvišati odmerek metadona.

*Retinoidi:* Retinoidi se izločajo s pomočjo alkoholne dehidrogenaze. Interakcija z abakavirjem je možna, vendar je niso preučevali.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Kot splošno navodilo velja, da je treba upoštevati podatke na živalih, kot tudi izkušnje pri nosečnicah, kadar se odločamo o uporabi protiretrovirusnih učinkovin za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri nosečnicah in posledično za zmanjšanje tveganja vertikalnega prenosa na novorojenčka.

Študije na živalih so pokazale toksičnost za razvijajoč se zarodek in plod pri podganah, toda ne pri kuncih (glejte poglavje 5.3). Abakavir se je izkazal za karcinogenega v študijah na živalih (glejte poglavje 5.3). Klinična pomembnost teh ugotovitev na ljudeh ni znana. Izkazalo se je, da pri ljudeh prihaja do prehoda abakavirja in/ali njemu podobnih presnovkov skozi posteljico.

Pri nosečnicah je bilo znanih več kot 800 izidov po izpostavljenosti v prvem trimesečju in več kot 1000 izidov po izpostavljenosti po drugem in tretjem trimesečju, ki ne kažejo na malformacijske učinke abakavirja ali njegovih učinkov na plod/novorojenčka.

### *Moteno delovanje mitohondrijev*

Dokazano je, da nukleozidni in nukleotidni analogi in vitro in in vivo v različni meri okvarijo mitohondrije. Opisani so primeri motenega delovanja mitohondrijev pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili in utero in/ali po rojstvu izpostavljeni nukleozidnim analogom (glejte poglavje 4.4).

### Dojenje

Abakavir in njegovi presnovki se izločajo v mleko doječih podgan. Abakavir se izloča tudi v materino mleko pri človeku. Podatkov o varnosti abakavirja pri dajanju dojenčkom, mlajšim od treh mesecev, nimamo. Priporočljivo je, da ženske okužene z virusom HIV v nobenem primeru ne dojijo, da bi se tako preprečil prenos virusa HIV.

### Plodnost

Študije na živalih so pokazale, da abakavir ne vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

## **4.8 Neželene učinki**

Za številne neželene učinke, o katerih so poročali, ni ugotovljeno, ali so povezani z zdravilom Ziagen ali z velikim številom zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe s HIV, ali pa so se pojavili kot posledica samega bolezenskega procesa.

Številni, spodaj navedeni neželeni učinki se pri bolnikih s preobčutljivostjo na abakavir pojavijo pogosto (navzea, bruhanje, diareja, povišana telesna temperatura, letargija, izpuščaji). Tako je potrebno bolnike s katerim koli od teh simptomov obravnavati resno in presoditi možnost preobčutljivostne reakcije (glejte poglavje 4.4). Poročali so o zelo redkih primerih multifornega eritema, Stevens-Johnsonovega sindroma ali toksične epidermalne nekrolize, ko preobčutljivosti na abakavir ni bilo mogoče izključiti. V takšnih primerih je potrebno zdravljenje z zdravili, ki vsebujejo abakavir, trajno opustiti.

Večina neželenih učinkov ni terjala omejitve zdravljenja. Klasificirani so bili na naslednji način: zelo pogosti (>1/10), pogosti (>1/100 do <1/10), občasni (>1/1.000 do <1/100), redki (>1/10.000 do <1/1.000), zelo redki (<1/10.000).

#### Presnovne in prehranske motnje:

*Pogosti:* anoreksija

*Zelo redki:* laktacidoza

#### Bolezni živčevja

*Pogosti:* glavobol

#### Bolezni prebavil

*Pogosti:* slabost, bruhanje, driska

*Redki:* pankreatitis

#### Bolezni kože in podkožja

*Pogosti:* izpuščaji (brez sistemskih simptomov)

*Zelo redki:* multiforni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

*Pogosti:* vročina, letargija, utrujenost.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### Preobčutljivost na abakavir

Znaki in simptomi povezani s HSR so navedeni spodaj. Odkriti so bili bodisi med kliničnimi študijami ali med spremljanjem v obdobju po začetku trženja zdravila. Znaki in simptomi, o katerih so poročali pri **vsaj 10 % bolnikov** s preobčutljivostno reakcijo, so navedeni v krepkem tisku.

Pri skoraj vseh bolnikih s preobčutljivostnimi reakcijami se kot del sindroma pojavi povišana telesna temperatura in/ali izpuščaji (običajno makulopapulozen ali urtikarijski), vendar pa so se preobčutljivostne reakcije pojavile tudi brez izpuščaja ali povišane telesne temperature. Ostali ključni simptomi vključujejo prebavne, dihalne ali konstitucionalne simptome kot sta letargija in splošno slabo počutje.

<i>Koža</i>	<b>izpuščaji</b> (običajno makulopapulozen ali urtikarijski)
<i>Prebavila</i>	<b>navzea, bruhanje, diareja, abdominalne bolečine</b> , razjede v ustih
<i>Dihala</i>	<b>dispneja, kašelj</b> , vnetje žrela, respiratorni distresni sindrom pri odraslih, dihalna odpoved
<i>Drugo</i>	<b>povišana telesna temperatura, letargija, splošno slabo počutje</b> ,

	edem, limfadenopatija, hipotenzija, konjunktivitis, anafilaksija
<i>Živčevje/psihijatrija</i>	<b>glavobol</b> , parestezija
<i>Hematologija</i>	limfopenija
<i>Jetra/pankreas</i>	<b>zvišane vrednosti testov jetrne funkcije</b> , hepatitis, jetrna odpoved
<i>Mišično-skeletni sistem</i>	<b>mialgija</b> , redkeje mioliza, artralgija, zvišane vrednosti kreatin-fosfokinaze
<i>Sečila</i>	zvišane vrednosti kreatinina, odpoved ledvic

Simptomi, povezani s HSR, se z nadaljevanjem zdravljenja slabšajo in so lahko življenjsko nevarni in v redkih primerih celo smrtni.

Pri ponovni uporabi abakavirja, po pojavu HSR na abakavir, se simptomi pojavijo hitro, že v nekaj urah. Pri takšni ponovitvi je bila HSR običajno hujša kot pri prvem pojavu in je lahko vključevala življenjsko nevarno hipotenzijo in smrt. Podobne reakcije so se v redkih primerih pojavile po ponovni uporabi abakavirja pri bolnikih, ki so imeli pred prenehanjem zdravljenja z abakavirjem le enega od ključnih simptomov preobčutljivosti (glejte zgoraj); v zelo redkih primerih so se pojavile celo pri bolnikih, ki so ponovno začeli zdravljenje, ne da bi pred tem imeli kakšne simptome HSR (tj. pri bolnikih, za katere je pred tem veljalo, da prenesejo abakavir).

#### *Presnovni parametri*

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

#### *Sindrom imunske reaktivacije*

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Opisan je bil tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. pojav Gravesove bolezni in avtoimunskega hepatitisa), toda opisani čas do začetka je bolj spremenljiv in ti dogodki se lahko pojavijo veliko mesecev po uvedbi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### *Osteonekroza*

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART. Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

#### Spremembe laboratorijskih vrednosti

V nadzorovanih kliničnih študijah so le redko opazili laboratorijske nenormalnosti, povezane z zdravilom Ziagen, pri čemer v incidenci med bolniki, zdravljenimi z zdravilom Ziagen, in kontrolnimi skupinami niso opazili razlik.

#### Pediatrična populacija

1206 pediatričnih bolnikov okuženih z virusom HIV, starih od 3 mesece do 17 let, so vključili v preskušanje ARROW (COL105677), pri čemer jih je 669 prejelo abakavir in lamivudin bodisi enkrat ali dvakrat na dan (glejte poglavje 5.1). Pri pediatričnih preiskovancih, ki so prejeli zdravljenje bodisi enkrat ali dvakrat na dan, niso v primerjavi z odraslimi ugotovili nobenih dodatnih varnostnih težav.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah so bolniki prejemali posamezne odmerke do 1200 mg in dnevne odmerke do 1800 mg zdravila Ziagen. Poročil o dodatnih neželenih učinkih razen tistih, o katerih so poročali pri normalnih odmerkih, ni bilo. Učinki pri večjih odmerkih niso znani. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika spremljati in nadzorovati zaradi toksičnosti (glejte poglavje 4.8) in izvajati ustrezno standardno podporno zdravljenje. Ni znano, ali je abakavir možno odstranjevati s peritonealno dializo ali hemodializo.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Nukleotidni in nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze, oznaka ATC: J05AF06

#### Mehanizem delovanja

Abakavir je NRTI. Je močan selektiven zaviralec HIV-1 in HIV-2. Abakavir se v celicah presnavlja v aktivno obliko, karbovir 5'-trifosfat (TP). *In vitro* študije so pokazale, da je mehanizem delovanja povezan s HIV in se kaže v inhibiciji encima HIV reverzne transkriptaze, kar ima za posledico terminacijo verige in prekinitve virusnega replikacijskega cikla. Protivirusno delovanje abakavirja v celični kulturi ni bilo antagonistično v kombinaciji z nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI) didanozinom, emtricitabinom, lamivudinom, stavudinom, tenofovirjem ali zidovudinom, nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze (NNRTI) nevirapinom ali zaviralcem proteaz (PI) amprenavirjem.

#### Odpornost

##### *Odpornost in vitro*

Izolati HIV-1, rezistentni na abakavir, so bili izolirani *in vitro* in so povezani s specifičnimi genotipskimi spremembami v kodonskem območju (kodoni M184V, K65R, L74V in Y115F) reverzne transkriptaze (RT). Rezistenca virusov proti abakavirju *in vitro* se razvije sorazmerno počasi, pri čemer so potrebne večkratne mutacije za klinično pomembno povečanje EC<sub>50</sub> v primerjavi z divjim tipom virusa.

##### *Odpornost in vivo (bolniki, ki še niso bili zdravljeni)*

V ključnih kliničnih preskušanjih pri izolatih večine bolnikov z virusnim neodzivom pri zdravljenju z režimom, ki je vseboval abakavir, bodisi niso odkrili z NRTI povezanih sprememb od izhodišča (45 %) ali pa so odkrili le selekcijo M184V ali M184I (45 %). Celotna pogostnost selekcije M184V ali M184I je bila visoka (54 %), redkejše so bile selekcije L74V (5 %), K65R (1 %) in Y115F (1 %). Ugotovljeno je bilo, da vključitev zidovudina v režim zmanjša pogostnost selekcij L74V in K65R v prisotnosti abakavirja (z zidovudinom: 0/40, brez zidovudina: 15/192, 8 %).

Zdravljenje	Abakavir + Combivir <sup>1</sup>	Abakavir + lamivudin + NNRTI	Abakavir + lamivudin + PI (ali PI/ritonavir)	Skupaj
Število oseb	282	1.094	909	2.285
Število virusnih neodzivov	43	90	158	291
Število genotipov med zdravljenjem	40 (100 %)	51 (100 %) <sup>2</sup>	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 %)
TAMs <sup>3</sup>	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1. Combivir je kombinacija lamivudina in zidovudina v fiksni odmerku.

2. Vključuje tri nevirusne neuspehe in štiri nepotrjene virusne neodzive.

3. Število oseb z  $\geq 1$  mutacijo timidinskih analogov (TAMs; "Thymidine analogue mutations").

Do selekcije mutacij timidinskih analogov lahko pride, če so timidinski analogi povezani z abakavirjem. V metaanalizi šestih kliničnih preskušanj pri režimu, ki je vseboval abakavir brez zidovudina (0/127), selekcije mutacij timidinskih analogov niso ugotovili, ugotovili pa so jo pri režimih, ki so vsebovali abakavir in timidinski analog zidovudin (22/86, 26 %).

#### *Odpornost in vivo (bolniki, ki so že bili zdravljeni)*

Pri kliničnih izolatih bolnikov z nenadzorovano replikacijo virusa, ki so bili predhodno zdravljeni z nukleozidnimi zaviralci in so odporni na druge nukleozidne zaviralce, so dokazali klinično pomembno zmanjšanje občutljivosti za abakavir. V metaanalizi petih kliničnih preskušanj, v katerih je bil abakavir dodan 166 osebam zaradi stopnjevanja zdravljenja, je 123 oseb (74 %) imelo M184V/I, 50 oseb (30 %) T215Y/F, 45 oseb (27 %) M41L, 30 oseb (18 %) K70R in 25 oseb (15 %) D67N. K65R ni bila prisotna, L74V in Y115F pa sta bili občasni ( $\leq 3$  %). Model logistične regresije prediktivne vrednosti za genotip (prilagojeno na izhodiščno plazemsko vrednost HIV-1 RNA [vRNA], število CD4+ celic, število in trajanje predhodnih protiretrovirusnih zdravljenj) je pokazal, da je bila prisotnost 3 ali več mutacij, povezanih z odpornostjo proti NRTI, povezana z zmanjšanjem odziva v 4. tednu ( $p = 0,015$ ), prisotnost 4 ali več mutacij pa v povprečju v 24. tednu ( $p \leq 0,012$ ). Poleg tega sta insercijski kompleks na mestu 69 ali mutacija Q151M, običajno ugotovljena v kombinaciji z A62V, V75I, F77L in F116Y, povzročila visoko stopnjo odpornosti proti abakavirju.

Izhodišče Mutacija reverzne transkriptaze	4. teden (n = 166)		
	n	Mediana sprememba vRNA (log <sub>10</sub> c/ml)	Odstotek z < 400 kopij/ml vRNA
Brez	15	-0,96	40 %
Samo M184V	75	-0,74	64 %
Katerakoli ena mutacija NRTI	82	-0,72	65 %
Katerikoli dve mutaciji, povezani z NRTI	22	-0,82	32 %
Katerekoli tri mutacije, povezane z NRTI	19	-0,30	5 %
Štiri ali več mutacij, povezanih z NRTI	28	-0,07	11 %

#### *Fenotipska odpornost in navzkrižna odpornost*

Za fenotipsko odpornost proti abakavirju je potrebna mutacija M184V in še vsaj ena z abakavirjem povzročena mutacija ali mutacija M184V z večkratnimi mutacijami timidinskih analogov. Fenotipska navzkrižna odpornost proti drugim NRTI je v prisotnosti samo M184V ali samo M184I mutacije omejena. Zidovudin, didanozin, stavudin in tenofovir ohranijo protiretrovirusno delovanje proti takšnim variantam virusa HIV-1. Vendar prisotnost M184V s K65R povzroči navzkrižno odpornost med abakavirjem, tenofovirjem, didanozinom in lamivudinom ter prisotnost M184V z L74V povzroči navzkrižno odpornost med abakavirjem, didanozinom in lamivudinom. Prisotnost M184V z Y115F povzroči navzkrižno odpornost med abakavirjem in lamivudinom. Za ustrezno uporabo abakavirja je potrebno upoštevati trenutno veljavne algoritme.

Navzkrižna odpornost med abakavirjem in protiretrovirusnimi zdravili iz drugih skupin (npr. PI-ji ali NNRTI) ni verjetna.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Prikaz koristi zdravila Ziagen v glavnem temelji na rezultatih študij, ki so bile izvedene pri odraslih bolnikih, ki še niso bili zdravljeni. V teh študijah je bil uporabljen režim odmerjanja zdravila Ziagen v odmerku 300 mg dvakrat na dan, v kombinaciji z zidovudinom in lamivudinom.

#### *Režim odmerjanja dvakrat na dan (300 mg):*

- *Predhodno še nezdravljeni odrasli*

Pri odraslih, ki so se zdravili z abakavirjem v kombinaciji z lamivudinom in zidovudinom, je znašal delež bolnikov z virusno obremenitvijo, ki je ni bilo več moč detektirati (< 400 kopij/ml) in z vzporednim zvišanjem števila CD4 celic približno 70 % (analiza vseh bolnikov vključenih v študijo po 48 tednih).

V randomizirani, dvojno slepi in s placebom kontrolirani študiji na odraslih bolnikih so primerjali kombinacijo abakavirja, lamivudina in zidovudina s kombinacijo indinavirja, lamivudina in zidovudina. Zaradi visokega deleža prezgodnjih prekinitvev (42 % bolnikov je zdravljenje prekinilo do 48. tedna), ni bilo mogoče sprejeti končnih zaključkov o ekvivalentnosti obeh zdravljenj v 48. tednu.

Čeprav je bil protivirusni učinek kombinacije z abakavirjem v primerjavi s kombinacijo z indinavirjem podoben v deležu bolnikov z nezaznavno virusno obremenitvijo ( $\leq 400$  kopij/ml; analiza vseh vključenih bolnikov (ITT - »*intention to treat*«): 47 % proti 49 %; analiza vseh bolnikov, ki so končali zdravljenje (AT - »*as treated*«): 86 % proti 94 % za kombinacijo z abakavirjem oziroma kombinacijo z indinavirjem), so se rezultati nagibali v korist kombinaciji z indinavirjem, še zlasti v podskupini bolnikov z visoko virusno obremenitvijo ( $> 100.000$  kopij/ml v izhodišču; ITT: 46 % proti 55 %; AT: 84% proti 93 %, za abakavir oziroma indinavir).

V multicentrični, dvojno slepi, nadzorovani študiji (CNA30024) je bilo 654 z virusom HIV okuženih bolnikov, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, randomiziranih tako, da so bodisi prejeli abakavir v odmerku 300 mg dvakrat na dan bodisi zidovudin v odmerku 300 mg dvakrat na dan. V obeh primerih so prejeli še lamivudin v odmerku 150 mg dvakrat na dan in efavirenz v odmerku 600 mg enkrat na dan. Dvojno slepo zdravljenje je trajalo vsaj 48 tednov. V populaciji vseh vključenih bolnikov (ITT population – »*intet-to-treat population*«) je bil pri 70 % bolnikov, ki so prejeli abakavir, in pri 69 % bolnikov, ki so prejeli zidovudin, v 48. tednu dosežen virusni odziv s plazemsko HIV-1 RNA  $\leq 50$  kopij/ml (ocenjena vrednost v razliki zdravljenja: 0,8; 95 % interval zaupanja; -6,3; 7,9). V analizi vseh bolnikov, ki so končali zdravljenje (AT – »*as treated*«) je bila razlika med obema režimoma zdravljenja še bolj opazna (88 % bolnikov, ki so prejeli abakavir in 95 % bolnikov, ki so prejeli zidovudin (ocenjena vrednost v razliki zdravljenja: -6,8; 95 % interval zaupanja -11,8; -1,7)). Kljub vsemu pa se obe analizi skladata z zaključkom, da sta si bila oba uporabljena režima zdravljenja enakovredna.

ACTG5095 je bilo randomizirano (1:1:1), dvojno slepo, s placebom nadzorovano preskušanje, ki so ga izvedli pri 1147 bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili. Primerjali so 3 režime zdravljenja: zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), abakavir (ABC), efavirenz (EFV) proti ZDV/3TC/EFV oziroma proti ZDV/3TC/ABC. Po povprečno 32 tednih spremljanja se je izkazalo, da je bilo zdravljenje v skupini s tremi nukleozidi ZDV/3TC/ABC virološko manj uspešno kot zdravljenje v drugih dveh skupinah, in sicer ne glede na izhodiščno virusno breme ( $<$  ali  $> 100.000$  kopij/ml). Virološki neuspeh (HIV RNA  $> 200$  kopij/ml) je bil opažen pri 26 % oseb, ki so prejemale ZDV/3TC/ABC, 16 % oseb, ki so prejemale ZDV/3TC/EFV, in 13 % oseb, ki so prejemale 4 zdravila. V 48. tednu je HIV RNA  $< 50$  kopij/ml imelo 63 % oseb, ki so prejemale ZDV/3TC/ABC, 80 % oseb, ki so prejemale ZDV/3TC/EFV in 86 % oseb, ki so prejemale ZDV/3TC/ABC/EFV. V tem času je študijski odbor za spremljanje podatkov o varnosti zaradi visokega odstotka bolnikov z virološkim neuspehom prekinil zdravljenje v skupini, ki je prejela ZDV/3TC/ABC. Preostali dve skupini sta nadaljevali s slepim zdravljenjem. Po povprečno 144 tednih spremljanja je bil virološki neuspeh opažen pri 25 % oseb, ki so prejemale ZDV/3TC/ABC/EFV, in 26 % oseb, ki so prejemale ZDV/3TC/EFV. Čas do prvega pojava virološkega neuspeha se med obema skupinama ni pomembneje razlikoval ( $p = 0,73$ , log-rank test). V tej študiji dodatek ABC k shemi ZDV/3TC/EFV ni pomembneje izboljšal učinkovitosti.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virološki neuspeh (HIV RNA $> 200$ kopij/ml)	32 tednov	26 %	16 %	13 %
	144 tednov	-	26 %	25 %
Virološki uspeh (48 tednov HIV RNA $< 50$ kopij/ml)		63 %	80 %	86 %

- *Predhodno že zdravljeni odrasli*

Pri bolnikih, ki so bili zmerno izpostavljeni protiretrovirusnem zdravljenju, je dodatek abakavirja k protiretrovirusni kombinaciji pokazal skromno prednost pri zmanjšanju virusne obremenitve (sprememba mediane 0,44  $\log_{10}$  kopij/ml pri 16 tednih).



Pri bolnikih, predhodno intenzivno zdravljenih z NRTI, je učinkovitost abakavirja zelo nizka. Stopnja prednosti nove kombinacije je odvisna od narave in trajanja predhodnega zdravljenja, ki lahko izbere HIV-1 variante z navzkrižno odpornostjo proti abakavirju.

*Režim odmerjanja enkrat dnevno (600 mg):*

- *Predhodno še nezdravljeni odrasli*

Režim odmerjanja abakavirja enkrat na dan podpira multicentrična, dvojno slepa, nadzorovana študija, ki je pri 770 z virusom HIV okuženih, predhodno še nezdravljenih odraslih bolnikih trajala 48 tednov (CNA30021). V študijo so bili vključeni pretežno z virusom HIV okuženi asimptomatski bolniki – Center za nadzor in preprečevanje bolezni (CDC) stadij A. Randomizirani so bili tako, da so prejeli abakavir v odmerku 600 mg enkrat na dan ali v odmerku 300 mg dvakrat na dan v kombinaciji z efavirenzem in lamivudinom enkrat na dan. Pri obeh režimih zdravljenja je bil opažen podoben (enakovreden) klinični uspeh (ocenjena vrednost v razliki zdravljenja: -1,7; 95 % interval zaupanja: -8,4; 4,9). Iz teh rezultatov lahko s 95 % verjetnostjo zaključimo, da dejanska razlika, ki bi se nagibala v korist režima odmerjanja dvakrat na dan ni večja od 8,4 %. Ta možna razlika je dovolj majhna, da lahko postavimo končen zaključek, da sta si režima odmerjanja abakavirja enkrat ali dvakrat na dan enakovredna.

Pri obeh režimih zdravljenja je bil virusni neodziv (virusna obremenitev > 50 kopij/ml) podoben ter nizek: v skupini z režimom odmerjanja enkrat na dan 10 % in v skupini z režimom odmerjanja dvakrat na dan 8 %. Pri genotipski analizi je bilo na majhnem vzorcu ugotovljeno, da je tendenca pojava mutacij, povezanih z NRTI večja pri režimu odmerjanju abakavirja enkrat na dan kot pa pri režimu odmerjanja dvakrat na dan. Zaradi skopih podatkov, ki izhajajo iz te študije, pa zanesljivih zaključkov ne moremo podati. Trenutno so podatki o dolgotrajni uporabi abakavirja pri režimu odmerjanja enkrat na dan (nad 48 tednov) omejeni.

- *Predhodno že zdravljeni odrasli*

182 bolnikov, pri katerih je pri predhodnem zdravljenju prišlo do virusnega neodziva, je bilo v študiji CAL30001 randomiziranih tako, da so 48 tednov prejeli bodisi kombinacijo abakavir/lamivudin v fiksnem odmerku (FDC – »*fixed-dose combination*«) enkrat na dan bodisi abakavir v odmerku 300 mg dvakrat na dan in lamivudin v odmerku 300 mg enkrat na dan, v obeh primerih v kombinaciji s tenofovirjem in PI ali NNRTI. Rezultati, izhajajoči iz podobnega zmanjšanja vrednosti HIV-1 RNA, izmerjene na osnovi ugotovljene povprečne površine pod krivuljo, zmanjšane za izhodiščne vrednosti, kažejo, da je FDC skupina enakovredna skupini, ki je prejela abakavir dvakrat na dan (AAUCMB; -1,65 log<sub>10</sub> kopij/ml proti -1,83 log<sub>10</sub> kopij/ml; interval zaupanja 95 %; -0,13, 0,38). V obeh skupinah (vsi vključeni bolniki) je bil ugotovljen tudi podoben odstotek HIV-1 RNA < 50 kopij/ml (50 % proti 47 %) in < 400 kopij/ml (54 % proti 57 %). Vendar pa, ker so bili v to študijo vključeni le zmerno zdravljeni bolniki in ker izhodiščna obremenitev z virusom med skupinami ni bila enaka, je pri interpretaciji teh rezultatov potrebna previdnost.

260 bolnikov, pri katerih je pri predhodnem zdravljenju z abakavirjem v odmerku 300 mg dvakrat na dan in lamivudinom v odmerku 150 mg dvakrat na dan ter PI ali NNRTI prišlo do virusne supresije, je bilo nato v študiji ESS30008 randomiziranih tako, da so 48 tednov bodisi nadaljevali z opisanim režimom zdravljenja bodisi jim je bilo za isto obdobje uvedeno zdravljenje s kombinacijo abakavir/lamivudin v fiksnem odmerku in PI ali NNRTI. Rezultati kažejo, da je bil v skupini, ki je prejela kombinacijo abakavir/lamivudin v fiksnem odmerku, virusni odziv podoben (enakovreden) odzivu v skupini, ki je prejela abakavir in lamivudin (izhajajoč iz odstotka oseb s HIV-1 RNA < 50 kopij/ml (90 % oziroma 85 %; interval zaupanja 95 %; -2,7; 13,5)).

*Dodatne informacije:*

Varnost in učinkovitost zdravila Ziagen v številnih kombinacijah z različnimi zdravili še vedno ni v celoti ocenjena (posebno v kombinaciji z NNRTI).

Abakavir prehaja v cerebrospinalno tekočino (CSF – »cerebrospinal fluid«) (glejte poglavje 5.2) in izkazalo se je, da zmanjšuje raven HIV-1 RNA v CSF. Vendar pa niso zasledili nobenih nevropsiholoških motenj, kadar so ga dajali bolnikom obolelim z AIDS-om in demenco.

*Pediatrična populacija:*

V okviru randomizirane, multicentrične, kontrolirane študije z virusom HIV okuženih pediatričnih bolnikov, je bila opravljena randomizirana primerjava režima odmerjanja abakavirja in lamivudina enkrat v primerjavi z dvakrat na dan. 1206 pediatričnih bolnikov, starih od 3 mesece do 17 let, so vključili v preskušanje ARROW (COL105677) in so prejeli odmerke v skladu z odmernimi priporočili glede na telesno maso po terapevtskih smernicah Svetovne zdravstvene organizacije (Protiretrovirusno zdravljenje okužbe s HIV pri dojenčkih in otrocih, 2006). Po 36 tednih režima odmerjanja, ki je vključeval abakavir in lamivudin dvakrat na dan, so 669 primernih preiskovancev randomizirali bodisi na nadaljevanje uporabe dvakrat na dan bodisi na prehod na uporabo abakavirja in lamivudina enkrat na dan za vsaj 96 tednov. Kliničnih podatkov za otroke, stare do enega leta, v tej študiji ni bilo na voljo. Rezultati so prikazani v spodnji preglednici:

**Virološki odziv glede na HIV-1 RNA v plazmi manj kot 80 kopij/ml, v 48. in 96. tednu pri randomizaciji jemanja abakavirja + lamivudina enkrat na dan v primerjavi z dvakrat na dan v preskušanju ARROW (analiza opaženih)**

	<b>Dvakrat na dan n (%)</b>	<b>Enkrat na dan n (%)</b>
<b>0. teden (po ≥ 36 tednih zdravljenja)</b>		
HIV-1 RNA v plazmi < 80 kopij/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Razlika v tveganju (enkrat na dan-dvakrat na dan)	-4,8 % (95 % IZ od -11,5 % do +1,9 %), p = 0,16	
<b>48. teden</b>		
HIV-1 RNA v plazmi < 80 kopij/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Razlika v tveganju (enkrat na dan-dvakrat na dan)	-1,6 % (95 % IZ od -8,4 % do +5,2 %), p = 0,65	
<b>96. teden</b>		
HIV-1 RNA v plazmi < 80 kopij/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Razlika v tveganju (enkrat na dan-dvakrat na dan)	-2,3 % (95 % IZ od -9,3 % do +4,7 %), p = 0,52	

Dokazano je bilo, da je skupina z odmerjanjem abakavirja + lamivudina enkrat na dan neinferiorna skupini z odmerjanjem dvakrat na dan glede na vnaprej opredeljeno mejo neinferiornosti -12 % za primarni opazovani dogodek < 80 kopij/ml v 48. tednu in v 96. tednu (sekundarni opazovani dogodek), ter vse druge testirane prage (< 200 kopij/ml, < 400 kopij/ml, < 1000 kopij/ml), ki so bili vsi znotraj omenjene meje neinferiornosti. Analize podskupin za testiranje heterogenosti med odmerjanjem enkrat in dvakrat na dan niso pokazale značilnih vplivov spola, starosti ali virusne obremenitve ob randomizaciji. Sklepi potrjujejo neinferiornost ne glede na metodo analize.

V ločeni študiji, ki je primerjala odkrite kombinacije NRTI (z dodatkom zakritega nelfinavirja ali brez) pri otrocih, je bil delež tistih, ki so po 48 tednih imeli  $\leq 400$  kopij/ml HIV-1 RNA, v skupini, zdravljeni z abakavirjem in lamivudinom (71 %) ali abakavirjem in zidovudinom (60 %), večji kot pri skupini, zdravljeni z lamivudinom in zidovudinom (47 %) [p = 0,09, analiza ITT]. Podobno je imel večji delež otrok zdravljenih s kombinacijami z abakavirjem < 50 kopij/ml HIV-1 RNA v 48. tednu (53 %, 42 % in 28 %, p = 0,07).

V farmakokinetični študiji (PENTA 15) so štirje virološko obvladani preiskovanci, mlajši od 12 mesecev, prešli s peroralne raztopine abakavirja in lamivudina dvakrat na dan na režim odmerjanja enkrat na dan. Trije preiskovanci so imeli v 48. tednu nezaznavno virusno obremenitev, eden pa je imel HIV-RNA v plazmi 900 kopij/ml. Pri teh preiskovancih niso opazili nobenih težav z varnostjo.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Pri peroralnem dajanju se abakavir hitro in dobro absorbira. Absolutna biološka razpoložljivost peroralnega abakavirja je pri odraslih približno 83 %. Po peroralnem vnosu znaša povprečni čas ( $t_{max}$ ) do največje koncentracije abakavirja v serumu približno 1,5 ure za tablete in približno 1 uro za raztopino.

Pri terapevtskem odmerku 300 mg dvakrat na dan je srednja (CV)  $C_{max}$  abakavirja v stanju dinamičnega ravnovesja približno 3,00  $\mu\text{g/ml}$  (30 %) in  $C_{min}$  abakavirja v stanju dinamičnega ravnovesja približno 0,01  $\mu\text{g/ml}$  (99 %). Srednja (CV) AUC v 12-urnem odmernem intervalu je bila 6,02  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (29 %), kar je ekvivalentno dnevnemu AUC približno 12,0  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Vrednost  $C_{max}$  za peroralno raztopino je rahlo višja od tiste pri tabletah. Po 600 mg odmerku abakavirja v obliki tablet je bila srednja (CV)  $C_{max}$  abakavirja približno 4,26  $\mu\text{g/ml}$  (28 %), srednja (CV) AUC $_{\infty}$  pa 11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (21 %).

Hrana je zadržala absorpcijo in zmanjšala  $C_{max}$ , vendar pa na celotno plazemsko koncentracijo (AUC) ni vplivala. Zato se zdravilo Ziagen lahko jemlje s hrano ali brez nje.

### Porazdelitev

Po intravenski aplikaciji je navidezni volumen porazdelitve približno 0,8 l/kg, kar kaže, da abakavir prosto prehaja v telesna tkiva.

Študije pri bolnikih, okuženih s HIV, so pokazale dobro prehajanje abakavirja v CSF, pri čemer je razmerje AUC med CSF in plazmo od 30-44 %. Vrednosti najvišjih koncentracij so devetkrat večje od IC<sub>50</sub> abakavirja (0,08  $\mu\text{g/ml}$  ali 0,26  $\mu\text{M}$ ) pri odmerku 600 mg abakavirja dvakrat dnevno.

Študije o vezavi na plazemske beljakovine *in vitro* kažejo, da je vezava abakavirja na humane plazemske beljakovine pri terapevtskih koncentracijah majhna do zmerna (~49 %). To izkazuje majhno verjetnost interakcij z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja vezave na plazemske beljakovine.

### Biotransformacija

Abakavir se v prvi vrsti presnavlja v jetrih, približno 2 % prejetega odmerka pa se izloči skozi ledvice v nespremenjeni obliki. Pri človeku se primarno presnavlja z alkoholno dehidrogenazo in glukuroniranjem, pri čemer nastane 5'-karboksilna kislina in 5'-glukuronid, ki znašata približno 66 % prejetega odmerka. Presnovki se izločajo s sečem.

### Izločanje

Srednja razpolovna doba abakavirja je približno 1,5 ure. Po večkratnem peroralnem odmerku po 300 mg dvakrat dnevno se abakavir znatno ne akumulira. V jetrih nastali presnovki abakavirja se

izločajo pretežno s sečem. Delež presnovkov in nespremenjenega abakavirja, ki se izločijo v seču, znaša približno 83 % prejetega odmerka. Ostanek se izloči z blatom.

### Znotrajcelična farmakokinetika

V študiji, kjer je 20 z virusom HIV okuženih bolnikov prejelo abakavir v odmerku 300 mg dvakrat na dan, pri čemer je bil pred obdobjem 24-urnega jemanja vzorcev dan le en 300 mg odmerek, je bil geometrični srednji končni znotrajcelični razpolovni čas karbovir-5'-trifosfata v stanju dinamičnega ravnovesja 20,6 ur. V navzkrižni študiji pri 27 bolnikih, okuženih z virusom HIV, je bila znotrajcelična izpostavljenost karbovir-TP-ju večja pri režimu odmerjanja abakavirja 600 mg enkrat na dan ( $AUC_{24,ss} + 32\%$ ,  $C_{max24,ss} + 99\%$  in  $C_{trough} + 18\%$ ) kot pri režimu odmerjanja 300 mg dvakrat na dan. Ti podatki na splošno podpirajo uporabo abakavirja v odmerku 600 mg enkrat na dan za zdravljenje bolnikov, okuženih z virusom HIV. Še več, učinkovitost in varnost takšne kombinacije, dane enkrat dnevno, je bila dokazana z osrednjo klinično študijo (CNA30021- Glejte poglavje 5.1 Klinične izkušnje).

### Posebne populacije bolnikov

#### *Jetrna okvara*

Abakavir se v prvi vrsti presnavlja v jetrih. Farmakokinetiko abakavirja so preučevali pri bolnikih z blago jetrno okvaro (Child-Pughov ocena 5-6), ki so dobili enkratni odmerek 600 mg. V območju 10,4 do 54,8 ug.h/ml je bila srednja vrednost AUC 24,1 ug.h/ml. Rezultati so pokazali, da se je AUC abakavirja povprečno povečala za 1,89-krat (1,32; 2,70); 90 % interval zaupanja, eliminacijska razpolovna doba pa povprečno za 1,58-krat (1,22; 2,04); 90 % interval zaupanja. Zaradi znatne variabilnosti v izpostavljenosti abakavirju pri bolnikih z blago jetrno okvaro ni mogoče dati dokončnih priporočil o zmanjšanju odmerka. Abakavir se ne priporoča pri bolnikih, ki imajo zmerno ali hudo jetrno okvaro.

#### *Ledvična okvara*

Abakavir se presnavlja predvsem v jetrih, pri čemer se ga 2 % izloči v nespremenjeni obliki s sečem. Pri bolnikih s končnim stadijem ledvične odpovedi je farmakokinetika abakavirja podobna kot pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem. Zato za bolnike z ledvično okvaro ni treba prilagajati odmerkov. Zaradi omejenih izkušenj naj bolniki v končnem stadiju ledvične odpovedi ne uporabljajo zdravila Ziagen.

#### *Pediatrična polulacija*

Klinični poskusi pri otrocih so pokazali, da se abakavir hitro in dobro absorbira iz peroralne raztopine in tablet. Izpostavljenost abakavirju v plazmi je bila enaka za obe formulaciji ob uporabi enakega odmerka. Otroci, ki prejemajo abakavir v obliki peroralne raztopine po priporočenem režimu odmerjanja, dosežejo podobno izpostavljenost abakavirju v plazmi kot odrasli. Otroci, ki prejemajo abakavir v obliki peroralnih tablet po priporočenem režimu odmerjanja, dosežejo višjo izpostavljenost abakavirju v plazmi kot otroci, ki prejemajo peroralno raztopino; v obliki tablet se namreč dajejo večji odmerki (v mg/kg).

Za dojenčke, mlajše od treh mesecev, nimamo dovolj podatkov o varnosti zdravila Ziagen, da bi ga priporočili za uporabo. Omejeno število podatkov, ki so na razpolago, kaže, da odmerek peroralne raztopine 2 mg/kg pri novorojenčkih, mlajših od 30 dni, zagotavlja podobne ali večje AUC v primerjavi z odmerkom peroralne raztopine 8 mg/kg, ki ga dajemo starejšim otrokom.

Farmakokinetični podatki so bili pridobljeni iz 3 farmakokinetičnih študij (PENTA 13, PENTA 15 in FK podštudija ARROW), ki so zajele otroke do 12. leta starosti. Podatki so prikazani v spodnji preglednici:

**Povzetek AUC (0-24) abakavirja v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja (ug.h/ml) in**

## statistične primerjave peroralne uporabe enkrat in dvakrat na dan v študijah

Študija	Starostna skupina	abakavir odmerjanje 16 mg/kg enkrat na dan, geometrična sredina (95 % IZ)	abakavir odmerjanje 8 mg/kg dvakrat na dan, geometrična sredina (95 % IZ)	Primerjava enkrat in dvakrat na dan, razmerje geometričnih sredin po metodi najmanjših kvadratov (90 % IZ)
FK podštudija ARROW 1. del	Od 3 do 12 let (n = 36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89-1,08)
PENTA 13	Od 2 do 12 let (n = 14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	Od 3 do 36 mesecev (n = 18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

V študiji PENTA 15 je bila geometrična srednja vrednost AUC (0-24) (95 % IZ) abakavirja v plazmi pri štirih preiskovancih, mlajših od 12 mesecev, ki so prešli z režima odmerjanja dvakrat na dan na režim odmerjanja enkrat na dan (glejte poglavje 5.1) 15,9 (8,86; 28,5) µg.h/ml med odmerjanjem enkrat na dan ter 12,7 (6,52; 24,6) µg.h/ml med odmerjanjem dvakrat na dan.

### Starostniki

Pri bolnikih, starejših od 65 let, niso izvajali farmakokinetičnih študij z abakavirjem.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

V bakterijskih testih abakavir ni bil mutagen, pokazala pa se je *in vitro* aktivnost v testu na kromosomske aberacije na človeških limfocitih, testu na mišjem limfomu ter v *in vivo* mikronukleusnem testu. Rezultati so v skladu z doslej znano aktivnostjo preostalih nukleozidnih analogov. Rezultati kažejo, da ima abakavir pri visokih testnih koncentracijah tako *in vitro* kot *in vivo* majhen potencial za povzročitev kromosomske okvare.

Študije karcinogenosti peroralno danega abakavirja pri miših in podganah so pokazale večjo pogostnost pojava malignih in nemalignih tumorjev. Maligni tumorji so se pri samcih obeh vrst pojavljali na prepucialni žlezi, pri samicah obeh vrst pa na klitorisu, medtem, ko so se pri podganjih samcih pojavljali na ščitnici, pri podganjih samicah pa na jetrih, sečnem mehurju, limfnih vozlih in v podkožju.

Večina teh tumorjev se je razvila pri dajanju najvišjih odmerkov, to je 330 mg/kg/dan pri miših in 600 mg/kg/dan pri podganah. Izjema je bil tumor na prepucialni žlezi, ki se je pri miših pojavil pri odmerku 110 mg/kg/dan. Sistemska izpostavljenost, ki na miših in podganah ni imela še nobenega karcinogenega učinka, je bila ekvivalentna 3 in 7-kratni vrednosti sistemske izpostavljenosti pri človeku med zdravljenjem. Čeprav karcinogeni potencial pri človeku ni preučen, ti podatki kažejo, da potencialne klinične koristi pri človeku odtehtajo tveganje zaradi karcinogenih učinkov.

Predklinične toksikološke študije so pokazale, da je zdravljenje z abakavirjem povečalo težo jeter pri podganah in opicah. Klinična pomembnost tega ni znana. V kliničnih študijah ni dokazov, da bi bil abakavir hepatotoksičen. Prav tako pri človeku še niso preučevali avtoindukcije presnove abakavirja ali indukcije presnove drugih zdravil, ki se presnavljajo v jetrih.

Po dvoletnem dajanju abakavirja mišim in podganam so na njihovem srcu opazili blago miokardialno degeneracijo. Sistemske izpostavljenosti so bile ekvivalentne 7 do 24-kratni sistemski izpostavljenosti, kakršno pričakujemo pri človeku. Klinična pomembnost tega podatka ni bila ugotovljena.

V študijah reproduktivne toksičnosti so opazili embrionalno in fetalno toksičnost pri podganah, ne pa tudi pri kuncih. Te ugotovitve vključujejo zmanjšanje telesne mase ploda, edeme ploda in porast skeletnih variacij/malformacij, zgodnje intrauterine smrti in mrtvorodnost. Iz teh ugotovitev o embrio-fetalni toksičnosti ni bilo mogoče podati zaključkov o teratogenem potencialu abakavirja.

Študija plodnosti pri podganah je pokazala, da abakavir ne vpliva na plodnost samcev in samic.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

sorbitol 70 % (E420)  
natrijev saharinat  
natrijev citrat  
brezvodna citronska kislina  
metilparahidroksibenzoat (E218)  
propilparahidroksibenzoat (E216)  
propilenglikol (E1520)  
maltodekstrin  
mlečna kislina  
gliceriltriacetat  
umetna aroma jagode in banane  
prečiščena voda  
natrijev hidroksid in/ali klorovodikova kislina za uravnavanje pH

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

Po prvem odprtju vsebnika: 2 meseca

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zdravilo Ziagen peroralna raztopina je pakirano v polietilenskih vsebnikih z za otroke varnimi zaporkami, ki vsebujejo 240 ml peroralne raztopine.

V škatli je priložen tudi nastavek za brizgo in 10 ml odmerno breizgo, ki je sestavljena iz polipropilenske cevi (z ml lestvico) in polietilenskega bata.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Za natančno odmerjanje predpisanega odmerka peroralne raztopine sta priložena plastični nastavek in peroralna odmerna brizga. Nastavek se namesti na vrat stekleničke, nanj pa pritrdi odmerna brizga. Steklenička se obrne in nato odvzame ustrezen volumen peroralne raztopine.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Velika Britanija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/99/112/002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 8. julij 1999

Datum zadnjega podaljšanja : 21. marec 2014

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVIL**



## **A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serije

### **Filmsko obložene tablete**

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

ali

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.  
ul. Grunwaldzka 189  
60-322 Poznan  
Poljska

### **Peroralna raztopina**

Aspen Bad Oldesloe GmbH  
Industriestrasse 32-36  
23843 Bad Oldesloe  
Nemčija

ali

Glaxo Operations UK Ltd  
(trading as GlaxoWellcome Operations)  
Harmire Road  
Barnard Castle  
Co. Durham DL12 8DT  
Velika Britanija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedeno ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (glejte Priloga I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107C(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVIL**

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se ju lahko predloži istočasno.

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

**EU RMP za zdravila z abakavirjem (ABC) (Ziagen, Kivexa in Trizivir) vključuje naslednji načrt za zmanjšanje tveganj v zvezi s preobčutljivostnimi reakcijami na abakavir, ki so pomembno ugotovljeno tveganje:**

<b>Skrbi glede varnosti</b>	<b>Preobčutljivost na ABC (vključno s tveganjem za zmanjšano klinično pozornost na preobčutljivostne reakcije na ABC po presejanju HLA-B*5701).</b>
<b>Rutinske aktivnosti za zmanjšanje tveganja</b>	EU SPC vsebuje podrobne informacije in nasvete v zvezi s preobčutljivostnimi reakcijami na ABC
<b>Dodatna aktivnost za zmanjšanje tveganja</b>	<b>Cilj in utemeljitev:</b> Povečanje razumevanja in ozaveščenosti o preobčutljivostnih reakcijah na ABC.
	<b>Predlagani ukrepi:</b> Zagotovitev posodobljenih izobraževalnih gradiv o preobčutljivostnih reakcijah na ABC za zdravnike v državah, v katerih ima imetnik dovoljenja za promet dovoljenje za promet z ABC.
	<b>Merila, ki jih je treba uporabiti za preverjanje uspeha predlagane aktivnosti za zmanjšanje tveganja:</b> Implementiranje izobraževalnega programa bo nadziral imetnik dovoljenja za promet z revizijami.
	<b>Predlagano obdobje za pregled:</b> Gradiva bodo pregledana letno.

Izobraževalni program o preobčutljivostnih reakcijah na ABC je že udejanjen od prve odobritve ABC kot zdravila z eno učinkovino, ZIAGEN (ZDA, december 1998, EU julij 1999).

**Ključni elementi, vključeni v izobraževalno gradivo** za povečanje razumevanja in ozaveščenosti o preobčutljivostnih reakcijah na ABC in razširitev informacij, ki so že vključene v trenutno odobreni SPC za EU:

## **1. Diagnoza preobčutljivostne reakcije na abakavir**

**Glavni simptomi, povezani s preobčutljivostnimi reakcijami na ABC** so povišana telesna temperatura (~80 %), izpuščaj (~70 %), gastrointestinalni simptomi (> 50 %), npr. navzea, bolečine v trebuhu, bruhanje in driska, splošno slabo počutje, utrujenost in glavobol (~50 %) in drugi simptomi (~30 %), npr. simptomi s strani dihal, sluznic in kostno-mišični simptomi.

**Na podlagi omenjenega je treba bolnikom naročiti, naj se takoj posvetujejo s svojim zdravnikom, da bodo ugotovili, ali morajo prenehati jemati abakavir, če:**

- se pojavi izpuščaj na koži ALI
- če se pojavi 1 ali več simptomov iz vsaj 2 od naslednjih skupin:
  - povišana telesna temperatura
  - težko dihanje, vnetje žrela ali kašelj
  - navzea ali bruhanje ali driska ali bolečine v trebuhu
  - izredna utrujenost ali bolečnost ali splošno slabo počutje

## **2. Farmakogenetsko testiranje**

HLA-B\*5701 je edini ugotovljeni farmakogenetski označevalec, ki je dosledno povezan s klinično diagnozo preobčutljivostnih reakcij na ABC. Toda nekateri bolniki s sumom na preobčutljivostno reakcijo na ABC so lahko brez alela HLA-B\*5701.

Pred začetkom uvedbe zdravljenja z abakavirjem morajo zdravniki izvesti presejanje za HLA-B\*5701. Status HLA-B\*5701 je vedno treba dokumentirati in ga pred začetkom zdravljenja pojasniti bolniku. Klinična diagnoza suma na preobčutljivost na ABC ostaja temelj za klinično odločanje. Presejanje HLA-B\*5701 glede tveganja za preobčutljivost na ABC ne sme pri osebah, ki prejemajo ABC, nikdar biti nadomestilo za ustrezno klinično pozornost in vodenje bolnika. Če preobčutljivosti na ABC ni mogoče izključiti na podlagi klinične ugotovitve, je treba ABC trajno prenehati uporabljati in se ga ne sme ponovno uvesti, ne glede na rezultate presejanja za HLA-B\*5701. Tudi pri bolnikih, ki nimajo znanega statusa HLA-B\*5701 in so v preteklosti prenašali abakavir, je priporočljivo izvesti presejanje pred ponovno uvedbo zdravljenja z abakavirjem.

## **3. Obvladovanje preobčutljivostnih reakcij na ABC**

Ne glede na status HLA-B\*5701 morajo bolniki, pri katerih je ugotovljena preobčutljivostna reakcija, nemudoma prenehati z jemanjem abakavirja. Simptomi se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem z ABC, a se po navadi pojavijo v prvih 6 tednih zdravljenja. Če se s prenehanjem zdravljenja z abakavirjem po pojavu preobčutljivosti odlaša, lahko pride do takojšnje in življenjsko nevarne reakcije. Po prekinitvi zdravljenja z abakavirjem je treba simptome reakcije obravnavati v skladu z lokalnimi standardi oskrbe. Ponovna uporaba ("rechallenge") lahko povzroči hitrejšo in hujšo reakcijo, ki je lahko smrtna. Ponovna uporaba oz. provokacijsko testiranje je zato kontraindicirano.

## **4. Študije primerov preobčutljivosti**

Izobraževalno gradivo vključuje 3 modelne študije primerov za prikaz različnih kliničnih scenarijev in njihovega obvladovanja.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ZUNANJA OVOJNINA – TABLETE**

**1. IME ZDRAVILA**

Ziagen 300 mg filmsko obložene tablete  
abakavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg abakavirja (v obliki sulfata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 filmsko obloženih tablet z razdelilno zarezo

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**Odstranite priloženo opozorilno kartico, ki vsebuje pomembne informacije o varnosti.**

OPOZORILO! V primeru kakršnihkoli simptomov, ki nakazujejo preobčutljivostno reakcijo, NEMUDOMA pokličite svojega zdravnika.

**“Povlecite tukaj”** (s pritrjeno opozorilno kartico)

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Velika Britanija

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/99/112/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ziagen 300mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**BESEDILO NA FOLJI PRETISNIH OMOTOV S TABLETAMI**

**1. IME ZDRAVILA**

Ziagen 300 mg tablete

abakavir

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

ViiV Healthcare UK Limited

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## BESEDILO NA OPOZORILNI KARTICI

### STRAN 1

<p><b>POMEMBNO - OPOZORILNA KARTICA</b> <b>ZIAGEN (abakavir) tablete</b> <b>To kartico vedno nosite s seboj</b></p>
---

Ker zdravilo Ziagen vsebuje abakavir, se lahko pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Ziagen, razvije preobčutljivostna reakcija (resna alergijska reakcija), ki je **lahko življenjsko ogrožujoča**, če zdravljenje z zdravilom Ziagen nadaljujejo. **NEMUDOMA POKLIČITE SVOJEGA ZDRAVNIKA in se posvetujte glede prenehanja jemanja zdravila Ziagen, če:**

- 1) **dobite kožni izpuščaj ALI**
- 2) **opazite enega ali več simptomov iz najmanj DVEH od spodaj naštetih skupin**
  - povišana telesna temperatura
  - težko dihanje, vnetje žrela ali kašelj
  - slabost ali bruhanje ali driska ali bolečine v trebuhu
  - močna utrujenost ali bolečine ali splošno slabo počutje

Če ste zdravilo Ziagen prenehali jemati zaradi preobčutljivostne reakcije, **NIKOLI VEČ NE SMETE VZETI** zdravila Ziagen ali drugega zdravila, ki vsebuje abakavir (npr. Kivexa, Trizivir, Triumeq), saj se vam lahko že v **nekaj urah** pojavi življenjsko ogrožujoče znižanje krvnega tlaka ali smrt.

**(obrnite kartico)**

### STRAN 2

Nemudoma pokličite svojega zdravnika, če mislite, da imate preobčutljivostno reakcijo na zdravilo Ziagen. Spodaj napišite podatke o svojem zdravniku.

Zdravnik: ..... Tel: .....

**Če vaš zdravnik ni dosegljiv, morate nujno poiskati zdravniško pomoč drugje (npr. urgentna ambulanta najbližje bolnišnice).**

Za vsa splošna vprašanja o zdravilu Ziagen pokličite GlaxoSmithKline .....Tel.....  
(vnešeno bo ime in telefonska številka lokalnega predstavništva).

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ZUNANJA OVOJNINA – PERORALNA RAZTOPINA**

**1. IME ZDRAVILA**

Ziagen 20 mg/ml peroralna raztopina  
abakavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En ml peroralne raztopine vsebuje 20 mg abakavirja (v obliki sulfata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Med drugim vsebuje tudi: sorbitol (340 mg/ml, E420), metilparahidroksibenzoat (E218) in propilparahidroksibenzoat (E216). Za podrobne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

240 ml peroralna raztopina

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**Odtrgajte priloženo opozorilno kartico, ki vsebuje pomembne informacije o varnosti.**

OPOZORILO! V primeru kakršnihkoli simptomov, ki nakazujejo preobčutljivostno reakcijo, NEMUDOMA pokličite svojega zdravnika.

“Povlecite tukaj” (s pritrjeno opozorilno kartico)

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zavržite dva meseca po prvem odpiranju.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Velika Britanija

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/99/112/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ziagen 20mg/ml

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****NALEPKA NA STEKLENIČKI – PERORALNA RAZTOPINA****1. IME ZDRAVILA**

Ziagen 20 mg/ml peroralna raztopina  
abakavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En ml peroralne raztopine vsebuje 20 mg abakavirja (v obliki sulfata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Med drugim vsebuje tudi: sorbitol (340 mg/ml, E420), metilparahidroksibenzoat (E218) in propilparahidroksibenzoat (E216). Za podrobne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

240 ml peroralna raztopina

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zavržite dva meseca po prvem odpiranju.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Velika Britanija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/99/112/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## BESEDILO NA OPOZORILNI KARTICI

### STRAN 1

**POMEMBNO - OPOZORILNA KARTICA**  
**ZIAGEN (abakavir) peroralna raztopina**  
**To kartico vedno nosite s seboj**

Ker zdravilo Ziagen vsebuje abakavir se lahko pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Ziagen, razvije preobčutljivostna reakcija (resna alergijska reakcija), ki je **lahko življenjsko ogrožujoča**, če zdravljenje z zdravilom Ziagen nadaljujejo. **NEMUDOMA POKLIČITE SVOJEGA ZDRAVNIKA in se posvetujte glede prenehanja jemanja zdravila Ziagen, če:**

- 1) **dobite kožni izpuščaj ALI**
- 2) **opazite enega ali več simptomov iz najmanj DVEH od spodaj naštetih skupin**
  - povišana telesna temperatura
  - težko dihanje, vnetje žrela ali kašelj
  - slabost ali bruhanje ali driska ali bolečine v trebuhu
  - močna utrujenost ali bolečine ali splošno slabo počutje

Če ste zdravilo Ziagen prenehali jemati zaradi preobčutljivostne reakcije, **NIKOLI VEČ NE SMETE VZETI** zdravila Ziagen ali drugega zdravila, ki vsebuje abakavir (npr. Kivexa, Trizivir ali Triumeq), saj se vam lahko že **v nekaj urah** pojavi življenjsko ogrožujoče znižanje krvnega tlaka ali smrt.

(obrnite kartico)

### STRAN 2

Nemudoma pokličite svojega zdravnika, če mislite, da imate preobčutljivostno reakcijo na zdravilo Ziagen. Spodaj napišite podatke o svojem zdravniku.

Zdravnik: ..... Tel:.....

**Če vaš zdravnik ni dosegljiv, morate nujno poiskati zdravniško pomoč drugje (npr. urgentna ambulanta najbližje bolnišnice).**

Za vsa splošna vprašanja o zdravilu Ziagen pokličite .....Tel .....  
(vnešeno bo ime in telefonska številka lokalnega predstavništva)



## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Ziagen 300 mg filmsko obložene tablete abakavir

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **POMEMBNO — Preobčutljivostne reakcije**

**Zdravilo Ziagen vsebuje abakavir** (ki je tudi zdravilna učinkovina v zdravilih, kot so zdravila **Kivexa**, **Triumeq** in **Trizivir**). Nekaterim bolnikom, ki jemljejo abakavir, se lahko pojavi **preobčutljivostna reakcija** (resna alergijska reakcija), ki je lahko življenjsko nevarna, če še naprej jemljejo zdravila, ki vsebujejo abakavir.

**Natančno preberite vse informacije v okviru "Preobčutljivostne reakcije" v poglavju 4.**

Pakiranje zdravila Ziagen vsebuje **opozorilno kartico** kot opozorilo o preobčutljivosti na abakavir za vas in medicinsko osebje. **Kartico odtrgajte in jo imejte vedno pri sebi.**

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Ziagen in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ziagen
3. Kako jemati zdravilo Ziagen
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ziagen
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Ziagen in za kaj ga uporabljamo**

**Zdravilo Ziagen se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV (virusom humane imunske pomanjkljivosti).**

Zdravilo Ziagen vsebuje zdravilno učinkovino abakavir. Abakavir spada v skupino protiretrovirusnih zdravil, ki jih imenujemo *nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (ZNRT)*.

Zdravilo Ziagen okužbe s HIV ne ozdravi, vendar zmanjša količino virusa v telesu in jo vzdržuje na nizki ravni. Poveča tudi število celic CD4 v vaši krvi. Celice CD4 so vrsta belih krvnih celic, ki so pomembne za premagovanje okužb.

Na zdravilo Ziagen se ne odzovejo vsi bolniki enako. Vaš zdravnik bo spremljal učinkovitost vašega zdravljenja.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ziagen

### Ne uporabljajte zdravila Ziagen:

- če ste **alergični** (*preobčutljivi*) na abakavir (ali katerokoli drugo zdravilo, ki vsebuje abakavir – npr. **Trizivir**, **Triumeq** ali **Kivexa**) ali katerokoli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),

**Natančno preberite vse informacije o preobčutljivostnih reakcijah v poglavju 4.**

**Posvetujte se z zdravnikom, če menite, da se to nanaša na vas.**

### Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Ziagen

Nekateri bolniki, ki jemljejo zdravilo Ziagen zaradi HIV, imajo večje tveganje resnih neželenih učinkov. Zavedati se morate, da je tveganje večje:

- če imate **zmerno ali hudo bolezen jeter**,
- če ste kdaj imeli **bolezen jeter**, vključno s hepatitisom B ali C,
- če imate **prekomerno telesno maso** (še posebej, če ste ženska),
- če imate **hudo bolezen ledvic**.

**Posvetujte se z vašim zdravnikom, če kaj od tega velja za vas.** Morda boste med jemanjem tega zdravila potrebovali dodatne preglede, vključno s preiskavami krvi. **Za več informacij glejte poglavje 4.**

### Preobčutljivostne reakcije na abakavir

Tudi pri bolnikih, ki nimajo gena HLA-B\*5701, se lahko pojavi **preobčutljivostna reakcija** (resna alergijska reakcija).

**Natančno preberite vse informacije o preobčutljivostnih reakcijah v poglavju 4 tega navodila.**

### Tveganje srčnega infarkta

Ni mogoče izključiti, da abakavir poveča tveganje za srčni infarkt.

**Zdravniku morate povedati**, če imate kakšne težave s srcem, če kadite, ali če imate druge bolezni, ki lahko povečajo tveganje za koronarne bolezni srca (npr. visok krvni tlak ali sladkorno bolezen). Ne nehajte jemati zdravila Ziagen, razen če vam to svetuje zdravnik.

### Bodite pozorni na pomembne simptome

Nekaterim bolnikom, ki jemljejo zdravila proti okužbi s HIV, se pojavijo druge motnje, ki so lahko resne. Medtem ko jemljete zdravilo Ziagen, morate biti seznanjeni s pomembnimi znaki in simptomi, na katere morate biti pozorni.

**Preberite dodatne informacije v poglavju 4 »Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe s HIV« v tem navodilu.**

### Zaščitite druge ljudi

Okužba s HIV se širi s spolnim stikom z okuženo osebo ali s prenosom okužene krvi (npr. s skupno uporabo injekcijskih igel). Med jemanjem tega zdravila lahko še vedno prenesete okužbo s HIV na druge, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša. Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi.

### **Druga zdravila in zdravilo Ziagen**

**Povejte zdravniku ali farmacevtu, če jemljete katera koli druga zdravila**, ali ste jih pred kratkim jemali, vključno z zdravili rastlinskega izvora ali drugimi zdravili, ki ste jih kupili brez recepta. Zdravniku ali farmacevtu morate vedno povedati, če med zdravljenjem z zdravilom Ziagen začnete prejemati kakšno novo zdravilo.

## Nekatera zdravila medsebojno delujejo z zdravilom Ziagen

Med takšnimi so:

- **fenitoin** za zdravljenje **epilepsije**;  
**Zdravniku morate povedati**, če jemljete fenitoin. Zdravnik vas bo morda moral med jemanjem zdravila Ziagen spremljati.
- **metadon**, ki se uporablja kot **nadomestilo za heroin**. Abakavir poveča hitrost odstranjevanja metadona iz telesa. Če jemljete metadon, vas bodo spremljali glede odtegnitvenih simptomov. Morda bo treba spremeniti odmerek metadona.  
**Zdravniku morate povedati**, če jemljete metadon.

### Nosečnost

**Zdravila Ziagen ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo.** Zdravilo Ziagen in podobna zdravila lahko povzročijo neželene učinke pri nerojenem otroku.

Če ste zdravilo Ziagen jemali med nosečnostjo, vas lahko zdravnik naroči na redne preiskave krvi in druge diagnostične preiskave, da bo spremljal razvoj vašega otroka. Pri otrocih, katerih matere so med nosečnostjo jemale nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (*NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitors*), je korist zaradi zaščite proti HIV odtehtala tveganje zaradi neželenih učinkov.

### Dojenje

**Ženske, ki so HIV pozitivne, ne smejo dojiti**, ker se lahko okužba z virusom HIV z mlekom prenese na otroka. Majhna količina sestavin zdravila Ziagen lahko prehaja v materino mleko.

Če dojite ali razmišljate o dojenju:

**se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.**

### Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

**Ne upravljajte vozil ali strojev**, če se ne počutite dobro.

## 3. Kako jemati zdravilo Ziagen

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Tablete zaužijte z nekaj vode. Zdravilo Ziagen lahko vzamete s hrano ali brez.

Če tablet(e) ne morete zaužiti, jih/jo lahko zdrobite, zmešate z majhno količino hrane ali pijače in vzamete celoten odmerek naenkrat.

### **Bodite v rednih stikih z vašim zdravnikom.**

Zdravilo Ziagen pomaga obvladovati vašo bolezen. Jemati ga morate redno in vsak dan, da se vaša bolezen ne bo slabšala. Še vedno pa se vam lahko pojavijo druge okužbe in bolezni, povezane z okužbo s HIV.

**Bodite v stiku s svojim zdravnikom in ne prenehajte jemati zdravila Ziagen brez zdravnikovega nasveta.**

## Koliko zdravila morate vzeti

### Odrasli, mladostniki in otroci, ki tehtajo vsaj 25 kg

Običajni odmerek zdravila Ziagen je 600 mg na dan. Vzamete ga lahko kot eno 300 mg tableto dvakrat na dan ali kot dve 300 mg tableti enkrat na dan.

### Otroci, od enega leta starosti, ki tehtajo manj kot 25 kg

Uporabljeni odmerek je odvisen od otrokove telesne mase. Priporočeni odmerek je:

- **Otroci, ki tehtajo vsaj 20 kg in manj kot 25 kg:** Običajni odmerek zdravila Ziagen je 450 mg na dan. Odmerek se lahko daje v obliki 150 mg odmerka (polovica tablete) zjutraj in v obliki 300 mg odmerka (ena cela tableta) zvečer ali po posvetu z zdravnikom v obliki 450 mg odmerka (ena tableta in pol) enkrat na dan.
- **Otroci, ki tehtajo vsaj 14 kg in manj kot 20 kg:** Običajni odmerek zdravila Ziagen je 300 mg na dan. Odmerek se lahko daje v obliki 150 mg odmerka (polovica tablete) dvakrat na dan ali po posvetu z zdravnikom v obliki 300 mg odmerka (ena cela tableta) enkrat na dan.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

Za zdravljenje otrok, starejših od treh mesecev in s telesno maso, manjšo od 14 kg, ter za zdravljenje oseb, ki potrebujejo manjši odmerek od običajnega, ali ne morejo jemati tablet, je na voljo tudi peroralna raztopina (20 mg abakavirja/ml).

### Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ziagen, kot bi smeli

Če ste po nesreči vzeli preveč zdravila Ziagen, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom ali se za dodatne nasvete obrnite na oddelek nujne pomoči najbližje bolnišnice.

### Če ste pozabili vzeti zdravilo Ziagen

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Nato nadaljujte z vašim zdravljenjem kot prej. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Pomembno je, da zdravilo Ziagen jemljete redno, kajti če ga jemljete v nerednih presledkih, obstaja večja verjetnost za preobčutljivostno reakcijo.

### Če ste prenehali jemati zdravilo Ziagen

Če ste zdravilo Ziagen prenehali jemati zaradi kakršnegakoli razloga – še zlasti če menite, da imate neželene učinke, ali ker imate druge bolezni:

**se posvetujte s svojim zdravnikom, preden znova začnete jemati zdravilo.** Zdravnik bo preveril, ali so bili simptomi povezani s preobčutljivostno reakcijo. Če zdravnik oceni, da so morda povezani, **vam bo naročil, da ne smete nikdar več jemati zdravila Ziagen ali drugih zdravil, ki vsebujejo abakavir (npr. Triumeq, Trizivir ali Kivexa).** Pomembno je, da ta nasvet upoštevate.

Če vam zdravnik svetuje, da lahko zdravilo Ziagen začnete jemati znova, vam bo morda naročil, da prvi odmerek vzamete na mestu, kjer bo nemudoma na voljo zdravniška pomoč, če bi jo potrebovali.

## 4. Možni neželeni učinki

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Med zdravljenjem okužbe s HIV je težko reči, ali je nek simptom neželen učinek zdravila Ziagen ali drugih zdravil, ki jih jemljete, ali pa je posledica same okužbe s HIV. **Zato je zelo pomembno, da se s svojim zdravnikom pogovorite o vseh spremembah, ki jih opazite glede vašega zdravja.**

Tudi pri bolnikih, ki nimajo gena HLA-B\*5701, se lahko pojavi **preobčutljivostna reakcija** (resna alergijska reakcija), ki je v tem navodilu opisana pod naslovom »Preobčutljivostne reakcije«.

**Zelo pomembno je, da preberete in razumete informacije o tej resni reakciji.**

**Poleg spodaj naštetih neželenih učinkov zdravila Ziagen** se lahko med kombiniranim zdravljenjem okužbe s HIV pojavijo še druge spremembe.

Pomembno je, da preberete odlomek pod naslovom "Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe s HIV" v nadaljevanju tega poglavja.

### **Preobčutljivostne reakcije**

**Zdravilo Ziagen** vsebuje **abakavir** (ki je tudi zdravilna učinkovina zdravil **Trizivir, Triumeq in Kivexa**).

Abakavir lahko povzroči resno alergijsko reakcijo znano kot preobčutljivostna reakcija. Te preobčutljivostne reakcije so pogosteje opazili pri ljudeh, ki so jemali zdravila, katera so vsebovala abakavir.

#### **Komu se pojavijo te reakcije?**

Preobčutljivostna reakcija na abakavir se lahko pojavi vsakomur, ki jemlje zdravilo Ziagen, in je lahko življenjsko nevarna, če ne prenehajo jemati zdravila Ziagen.

Pojav takšne reakcije je verjetnejši, če imate gen **HLA-B\*5701** (vendar se vam reakcija lahko pojavi, tudi če nimate tega gena). Testiranje za ta gen ste morali opraviti, preden vam je zdravnik predpisal zdravilo Ziagen. **Če veste, da imate ta gen, morate to zdravniku povedati, preden vzamete zdravilo Ziagen.**

V kliničnem preskušanju se je približno pri 3 do 4 od 100 bolnikov, ki so prejeli abakavir in niso imeli gena HLA-B\*5701, pojavila preobčutljivostna reakcija (resna alergijska reakcija).

#### **Kakšni so simptomi?**

Najpogostejša simptoma sta:

- **povišana telesna temperatura in izpuščaj na koži.**

Drugi pogosti simptomi so:

- slabost, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, huda utrujenost.

Med drugimi simptomi so še:

Bolečine v sklepih ali mišicah, oteklost vratu, kratka sapa, vnetje žrela, kašelj, občasen glavobol, vnetje očne veznice (konjunktivitis), razjede v ustih, nizek krvni tlak, mravljinčenje ali omrtvelost rok ali nog.

#### **Kdaj se pojavijo te reakcije?**

Preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem z zdravilom Ziagen, a so verjetnejše v prvih 6 tednih zdravljenja.

**Če skrbite za otroka, ki prejema zdravilo Ziagen, je pomembno, da razumete informacije o tej preobčutljivostni reakciji. Če se otroku pojavijo spodaj opisani simptomi, morate nujno upoštevati navedena navodila.**

**Nemudoma se posvetujte z zdravnikom:**

**1** če se vam pojavi izpuščaj na koži ALI

**2** če se vam pojavijo simptomi iz vsaj 2 od naslednjih skupin:

- povišana telesna temperatura,
- težko dihanje, vneto žrelo ali kašelj,
- slabost ali bruhanje, driska ali bolečine v trebuhu,
- huda utrujenost ali bolečnost, splošen občutek bolezn.

**Zdravnik vam bo morda svetoval, da nehate jemati zdravilo Ziagen.**

**Če ste prenehali jemati zdravilo Ziagen**

Če ste zdravilo Ziagen nehali jemati zaradi preobčutljivostne reakcije, ga **ne smete vzeti NIKOLI VEČ**; prav tako ne smete nikoli več vzeti kakšnega drugega zdravila, ki vsebuje abakavir (npr. zdravilo Trizivir, Triumeq ali Kivexa). Če ga vzamete, se vam lahko krvni tlak v nekaj urah nevarno zniža, kar lahko povzroči smrt.

Če ste zdravilo Ziagen prenehali jemati zaradi kakršnegakoli razloga – še zlasti če menite, da imate neželene učinke, ali ker imate druge bolezni:

**Posvetujte se z zdravnikom, preden ga začnete jemati znova.** Zdravnik bo preveril, ali so bili simptomi povezani s preobčutljivostno reakcijo. Če bo ocenil, da so morda povezani s preobčutljivostno reakcijo, **vam bo naročil, da ne smete nikdar več jemati zdravila Ziagen ali drugih zdravil, ki vsebujejo abakavir (npr. zdravilo Trizivir, Triumeq ali Kivexa).** Pomembno je, da ta nasvet upoštevate.

Občasno so se preobčutljivostne reakcije pojavile pri ljudeh, ki so znova začeli jemati zdravila, ki vsebujejo abakavir in so imeli prej, preden so ga prenehali jemati, le enega od simptomov z opozorilne kartice.

Zelo redko so se preobčutljivostne reakcije pojavile pri bolnikih, ki so znova začeli jemati zdravila, ki vsebujejo abakavir, pa niso imeli prej, preden so ga prenehali jemati, nobenih preobčutljivostnih simptomov.

Če vam zdravnik svetuje, da lahko zdravilo Ziagen začnete jemati znova, vam bo morda naročil, da prvi odmerek vzemite na mestu, kjer bo nemudoma na voljo zdravniška pomoč, če bi jo potrebovali.

**Če ste preobčutljivi na zdravilo Ziagen, vrnite vse neporabljene tablete tega zdravila, da se varno uničijo.** Za nasvet prosite zdravnika ali farmacevta.

Škatlica zdravila Ziagen vsebuje **opozorilno kartico**, ki opozori vas in zdravniško osebje na preobčutljivostne reakcije. **Odtrgajte opozorilno kartico in jo vedno imejte pri sebi.**

**Pogosti neželeni učinki**

Pojavijo se lahko **pri največ 1 od 10** bolnikov:

- preobčutljivostna reakcija,
- slabost,
- glavobol,
- bruhanje,
- driska,
- izguba teka,
- utrujenost, pomanjkanje energije,

- povišana telesna temperatura (vročina),
- izpuščaj na koži.

### **Redki neželeni učinki**

Pojavijo se lahko **pri največ 1 od 1.000** bolnikov:

- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis).

### **Zelo redki neželeni učinki**

Pojavijo se lahko **pri največ 1 od 10.000** bolnikov:

- izpuščaj na koži, ki lahko oblikuje mehurje in daje videz majhnih tarč (temnih osrednjih točk, ki jih obdaja svetlejši predel, obdan s temnim robom) (multiformni eritem),
- razširjen izpuščaj z mehurji in lupljenjem kože, zlasti okrog ust, nosu, oči in spolovil (Stevens–Johnsonov sindrom), ter hujša oblika, ki povzroči lupljenje več kot 30 % površine telesa (toksična epidermalna nekroliza),
- laktacidoza (čezmerno kopičenje mlečne kisline v krvi).

**Če opazite katerega od teh simptomov, se morate nujno posvetovati z zdravnikom.**

### **Če se vam pojavijo neželeni učinki**

**Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali moteč, ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.**

### **Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe s HIV**

Kombinirano zdravljenje, ki vključuje zdravilo Ziagen, lahko med zdravljenjem okužbe s HIV povzroči nastanek drugih motenj.

### **Simptomi okužbe in vnetja**

#### **Možnost ponovnega zagona starih okužb**

Bolniki z napredovalo okužbo s HIV (aidsom) imajo oslabeled imunski sistem, zato je pri njih večja verjetnost za nastanek resnih okužb (oportunističnih okužb). Ko ti bolniki začnejo zdravljenje, lahko pride do zagona starih, prikritih okužb, ki povzroči znake ali simptome vnetja. Ti simptomi so verjetno posledica okrepiteve imunskega sistema, zaradi česar se organizem začne boriti proti tem okužbam. Simptomi po navadi vključujejo **povišano telesno temperaturo** in še nekaj od naslednjega:

- glavobol,
- bolečine v želodcu,
- težko dihanje.

V redkih primerih se lahko zgodi, da okrepljeni imunski sistem napade zdrava telesna tkiva (*avtoimunske bolezni*). Simptomi avtoimunskih bolezni se lahko razvijejo veliko mesecev po tem, ko začnete jemati zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV. Med simptomi so lahko:

- palpitacije (hitro ali neredno bitje srca) ali tremor,
- hiperaktivnost (povečan nemir in prekomerno gibanje),
- šibkost, ki se začne v dlaneh in stopalih in se širi navzgor proti trupu.

Če se vam med jemanjem zdravila Ziagen pojavijo simptomi okužbe:

**se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.** Ne jemljite drugih zdravil za zdravljenje okužbe, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

### **Pojavijo se lahko težave s kostmi**

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano terapijo za zdravljenje okužbe s HIV, se lahko pojavi motnja, imenovana *osteonekroza*. Pri tem pride do odmiranja kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti. Verjetnost za to motnjo je večja pri bolnikih:

- ki kombinirano zdravljenje prejemajo dolgo časa,



- ki prejemajo tudi protivnetna zdravila, imenovana kortikosteroidi
- ki uživajo alkohol,
- ki imajo oslabeled imunski sistem,
- ki imajo prekomerno telesno maso.

**Znaki osteonekroze so:**

- togost sklepov,
- bolečine (zlasti v kolku, kolenu ali rami),
- oteženo gibanje.

Če opazite katerega od teh simptomov:

**se posvetujte s svojim zdravnikom.**

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila Ziagen**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

**6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

**Kaj vsebuje zdravilo Ziagen**

Zdravilna učinkovina v vsaki filmsko obloženi tableti Ziagen z zarezo je 300 mg abakavirja (v obliki sulfata).

Pomožne snovi so mikrokristalna celuloza, natrijev karboksimetilškrob, magnezijev stearat in brezvodni koloidni silicijev dioksid v jedru tablete. Obloga tablete vsebuje triacetin, hipromelozo, titanov dioksid, polisorbato 80 in rumeni železov oksid.

**Izgled zdravila Ziagen in vsebina pakiranja**

Filmsko obložene tablete Ziagen imajo na obeh straneh vtisnjeno oznako "GX 623". Tablete z razdelilno zarezo so rumene barve in v obliki kapsule ter so pakirane v pretisnih omotih po 60 tablet.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:**

ViiV Healthcare UK Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Velika Britanija

**Izdelovalec:**

Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations), Priory Street, Ware, Herts SG12 0DJ, Velika Britanija

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Poljska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare sprl/bvba  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

ГлаксoСмитКлайн 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  
[cz.info@gsk.com](mailto:cz.info@gsk.com)

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Danmark**

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

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0)30 6986060  
[contact-nl@viihealthcare.com](mailto:contact-nl@viihealthcare.com)

**Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
[vii.med.info@viihealthcare.com](mailto:vii.med.info@viihealthcare.com)

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
[firmapost@gsk.no](mailto:firmapost@gsk.no)

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
[estonia@gsk.com](mailto:estonia@gsk.com)

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 902 051 260  
[es-ci@viihealthcare.com](mailto:es-ci@viihealthcare.com)

**Portugal**

VII V HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
[FL.PT@gsk.com](mailto:FL.PT@gsk.com)

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél: + 33 (0)1 39 17 6969  
[Infomed@viihealthcare.com](mailto:Infomed@viihealthcare.com)

**România**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 385 1 6051 999

**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](mailto:medical.x.si@gsk.com)

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: + 39 (0)45 9212611

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
[gskcyprus@gsk.com](mailto:gskcyprus@gsk.com)

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
[lv-epasts@gsk.com](mailto:lv-epasts@gsk.com)

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
[info.lt@gsk.com](mailto:info.lt@gsk.com)

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

ViiV Healthcare UK Ltd  
Tel: + 44 (0)800 221441  
[customercontactuk@gsk.com](mailto:customercontactuk@gsk.com)

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

## Navodilo za uporabo

### Ziagen 20 mg/ml peroralna raztopina abakavir

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **POMEMBNO — Preobčutljivostne reakcije**

Zdravilo Ziagen vsebuje abakavir (ki je tudi zdravilna učinkovina v zdravilih, kot so zdravila **Kivexa**, **Triumeq** in **Trizivir**). Nekaterim bolnikom, ki jemljejo abakavir, se lahko pojavi **preobčutljivostna reakcija** (resna alergijska reakcija), ki je lahko življenjsko nevarna, če še naprej jemljejo zdravila, ki vsebujejo abakavir.

**Natančno preberite vse informacije v okviru "Preobčutljivostne reakcije" v poglavju 4.**

Pakiranje zdravila Ziagen vsebuje **opozorilno kartico** kot opozorilo o preobčutljivosti na abakavir za vas in medicinsko osebje. **Kartico odtrgajte in jo imejte vedno pri sebi.**

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Ziagen in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ziagen
3. Kako jemati zdravilo Ziagen
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ziagen
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Ziagen in za kaj ga uporabljamo**

**Zdravilo Ziagen se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV (virusom humane imunske pomanjkljivosti).**

Zdravilo Ziagen vsebuje zdravilno učinkovino abakavir. Abakavir spada v skupino protiretrovirusnih zdravil, ki jih imenujemo *nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (ZNRT)*.

Zdravilo Ziagen okužbe s HIV ne ozdravi, vendar zmanjša količino virusa v telesu in jo vzdržuje na nizki ravni. Poveča tudi število celic CD4 v vaši krvi. Celice CD4 so vrsta belih krvnih celic, ki so pomembne za premagovanje okužb.

Na zdravilo Ziagen se ne odzovejo vsi bolniki enako. Zdravnik bo spremljal učinkovitost vašega zdravljenja.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ziagen

### Ne uporabljajte zdravila Ziagen:

- če ste **alergični** (*preobčutljivi*) na abakavir (ali katerokoli drugo zdravilo, ki vsebuje abakavir – npr. **Triumeq**, **Trizivir** ali **Kivexa**) ali katerokoli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),

**Natančno preberite vse informacije o preobčutljivostnih reakcijah v poglavju 4.**

**Posvetujte se z vašim zdravnikom**, če menite, da se to nanaša na vas.

### Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Ziagen

Nekateri bolniki, ki jemljejo zdravilo Ziagen zaradi HIV, imajo večje tveganje resnih neželenih učinkov. Zavedati se morate, da je tveganje večje:

- če imate zmerno ali **hudo bolezen jeter**,
- če ste kdaj imeli **bolezen jeter**, vključno s hepatitisom B ali C,
- če imate **prekomerno telesno maso** (še posebej, če ste ženska),
- če imate **hudo bolezen ledvic**.

**Posvetujte se z zdravnikom, če kaj od tega velja za vas.** Morda boste med jemanjem tega zdravila potrebovali dodatne preglede, vključno s preiskavami krvi. **Za več informacij glejte poglavje 4.**

### Preobčutljivostne reakcije na abakavir

Tudi pri bolnikih, ki nimajo gena HLA-B\*5701, se lahko pojavi **preobčutljivostna reakcija** (resna alergijska reakcija).

**Natančno preberite vse informacije o preobčutljivostnih reakcijah v poglavju 4 tega navodila.**

### Tveganje srčnega infarkta

Ni mogoče izključiti, da abakavir poveča tveganje za srčni infarkt.

**Zdravniku morate povedati**, če imate kakšne težave s srcem, če kadite, ali če imate druge bolezni, ki lahko povečajo tveganje za koronarne bolezni srca (npr. visok krvni tlak ali sladkorno bolezen). Ne nehajte jemati zdravila Ziagen, razen če vam to svetuje zdravnik.

### Bodite pozorni na pomembne simptome

Nekaterim bolnikom, ki jemljejo zdravila proti okužbi s HIV, se pojavijo druge motnje, ki so lahko resne. Medtem ko jemljete zdravilo Ziagen, morate biti seznanjeni s pomembnimi znaki in simptomi, na katere morate biti pozorni.

**Preberite dodatne informacije v poglavju 4 »Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe s HIV« v tem navodilu.**

### Zaščitite druge ljudi

Okužba s HIV se širi s spolnim stikom z okuženo osebo ali s prenosom okužene krvi (npr. s skupno uporabo injekcijskih igel). Med jemanjem tega zdravila lahko še vedno prenesete okužbo s HIV na druge, čeprav učinkovito protiretrovirusno zdravljenje to tveganje zmanjša. Posvetujte se z zdravnikom o previdnostnih ukrepih, potrebnih za preprečitev okužbe drugih ljudi.

### Druga zdravila in zdravilo Ziagen

**Povejte zdravniku ali farmacevtu, če jemljete katera koli druga zdravila**, ali ste jih pred kratkim jemali, vključno z zdravili rastlinskega izvora ali drugimi zdravili, ki ste jih kupili brez recepta. Zdravniku ali farmacevtu morate vedno povedati, če med zdravljenjem z zdravilom Ziagen začnete prejemati kakšno novo zdravilo.

### Nekatera zdravila medsebojno delujejo z zdravilom Ziagen

Med takšnimi so:

- **fenitoin** za zdravljenje **epilepsije**;

**Zdravniku morate povedati**, če jemljete fenitoin. Zdravnik vas bo morda moral med jemanjem zdravila Ziagen spremljati.

- **metadon**, ki se uporablja kot **nadomestilo za heroin**. Abakavir poveča hitrost odstranjevanja metadona iz telesa. Če jemljete metadon, vas bodo spremljali glede odtegnitvenih simptomov. Morda bo treba spremeniti odmerek metadona.

**Zdravniku morate povedati**, če jemljete metadon.

### **Nosečnost**

**Zdravila Ziagen ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo.** Zdravilo Ziagen in podobna zdravila lahko povzročijo neželene učinke pri nerojenem otroku.

Če ste zdravilo Ziagen jemali med nosečnostjo, vas lahko zdravnik naroči na redne preiskave krvi in druge diagnostične preiskave, da bo spremljal razvoj vašega otroka. Pri otrocih, katerih matere so med nosečnostjo jemale nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (*NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitors*), je korist zaradi zaščite proti HIV odtehtala tveganje zaradi neželenih učinkov.

### **Dojenje**

**Ženske, ki so HIV pozitivne, ne smejo dojiti**, ker se lahko okužba z virusom HIV z mlekom prenese na otroka. Majhna količina sestavin zdravila Ziagen lahko prehaja v materino mleko.

Če dojite ali razmišljate o dojenju:

**se takoj posvetujte z zdravnikom.**

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

**Ne upravljajte vozil ali strojev**, če se ne počutite dobro.

### **Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Ziagen peroralne raztopine**

To zdravilo vsebuje sladilo sorbitol (približno 5 g v vsakem 15 ml odmerku), ki ima lahko blag odvajalni učinek. Zdravil, ki vsebujejo sorbitol, ne smete jemati, če imate dedno intoleranco za fruktozo. Kalorična vrednost sorbitola je 2,6 kcal/g.

Zdravilo Ziagen vsebuje tudi konzervanse (*parahidroksibenzoate*), ki lahko povzročijo alergijske reakcije (možne so zapoznele reakcije).

## **3. Kako jemati zdravilo Ziagen**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Ziagen lahko vzamete s hrano ali brez.

### **Bodite v rednih stikih z vašim zdravnikom.**

Zdravilo Ziagen pomaga obvladovati vašo bolezen. Jemati ga morate redno in vsak dan, da se vaša bolezen ne bo slabšala. Še vedno pa se vam lahko pojavijo druge okužbe in bolezni, povezane z okužbo s HIV.

**Bodite v stiku s svojim zdravnikom in ne prenehajte jemati zdravila Ziagen brez zdravnikovega nasveta.**

## Koliko zdravila morate vzeti

### Odrasli, mladostniki in otroci, ki tehtajo vsaj 25 kg

Običajni odmerek zdravila Ziagen je **600 mg (30 ml) na dan**. Vzamete ga lahko 300 mg (15 ml) dvakrat na dan ali 600 mg (30 ml) enkrat na dan.

### Otroci, od treh mesecev starosti, ki tehtajo manj kot 25 kg

Uporabljeni odmerek je odvisen od otrokove telesne mase. Priporočeni odmerek je 8 mg/kg dvakrat na dan ali 16 mg/kg do najvišjega skupnega odmerka 600 mg na dan.

### Kako odmeriti odmerek in vzeti zdravilo

Da boste natančno odmerili odmerek vašega zdravila, uporabite ovojnini priloženo peroralno odmerno brizgo. Ko je brizga polna vebuje 10 ml raztopine.

1. **Odstranite zamašek plastenke.** Shranite ga na varnem.
2. Trdno držite platenko. **Potisnite plastični nastavek v vrat plastenke.**
3. **Odmerno brizgo trdno vstavite** v nastavek.
4. Obrnite zgornjo stran plastenke navzdol.
5. **Izlecite bat odmerne brizge** dokler odmerne brizge ne napolnite s prvim delom vašega celotnega odmerka.
6. Obrnite platenko v pravilen pokončen položaj. **Odstranite odmerno brizgo** iz nastavka.
7. **Odmerno brizgo vstavite v usta** s konico brizge v smeri proti licem. **Počasi pritiskajte na bat** in si s tem vzemite potreben čas, da lahko zdravilo pogoltnete. **Ne pritiskajte premočno** in ne izpraznite tekočine prehitro v žrelo, ker se lahko zadušite.
8. **Postopek opisan pod zap. št. od 3 do 7 ponavljajte** na enak način, dokler ne vzamete vašega celotnega odmerka. *Na primer če je vaš odmerek 30 ml, morate vzeti 3 napolnjene brizge z zdravilom.*
9. **Odmerno brizgo odstranite** in jo temeljito **sperite** s čisto vodo. Pred ponovno uporabo mora biti popolnoma suha.
10. **Platenko dobro zaprite s pokrovčkom**, pri tem pa pustite plastični nastavek na mestu.

### Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ziagen, kot bi smeli

Če ste po nesreči vzeli preveč zdravila Ziagen, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom, ali se za dodatne nasvete obrnite na oddelek nujne pomoči najbližje bolnišnice.

### Če ste pozabili vzeti zdravilo Ziagen

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Nato nadaljujte z vašim zdravljenjem kot prej.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Pomembno je, da zdravilo Ziagen jemljete redno, kajti če ga jemljete v nerednih presledkih, obstaja večja verjetnost za preobčutljivostno reakcijo.

### Če ste prenehali jemati zdravilo Ziagen

Če ste zdravilo Ziagen prenehali jemati zaradi kakršnegakoli razloga – še zlasti če menite, da imate neželene učinke, ali ker imate druge bolezni:

**se posvetujte s svojim zdravnikom, preden znova začnete jemati zdravilo.** Zdravnik bo preveril, ali so bili simptomi povezani s preobčutljivostno reakcijo. Če zdravnik oceni, da so morda povezani, **vam bo naročil, da ne smete nikdar več jemati zdravila Ziagen ali drugih zdravil, ki vsebujejo abakavir (npr. Triumeq, Trizivir ali Kivexa).** Pomembno je, da ta nasvet upoštevate.

Če vam zdravnik svetuje, da lahko zdravilo Ziagen začnete jemati znova, vam bo morda naročil, da prvi odmerek vzamete na mestu, kjer bo nemudoma na voljo zdravniška pomoč, če bi jo potrebovali.



#### 4. Možni neželeni učinki

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Med zdravljenjem okužbe s HIV je težko reči, ali je nek simptom neželen učinek zdravila Ziagen ali drugih zdravil, ki jih jemljete, ali pa je posledica same okužbe s HIV. **Zato je zelo pomembno, da se s svojim zdravnikom pogovorite o vseh spremembah, ki jih opazite glede vašega zdravja.**

Tudi pri bolnikih, ki nimajo gena HLA-B\*5701, se lahko pojavi **preobčutljivostna reakcija** (resna alergijska reakcija), ki je v tem navodilu opisana pod naslovom »Preobčutljivostne reakcije«.

**Zelo pomembno je, da preberete in razumete informacije o tej resni reakciji.**

**Poleg spodaj naštetih neželenih učinkov zdravila Ziagen** se lahko med kombiniranim zdravljenjem okužbe s HIV pojavijo še druge spremembe.

Pomembno je, da preberete odlomek pod naslovom "Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe s HIV" v nadaljevanju tega poglavja.

#### **Preobčutljivostne reakcije**

**Zdravilo Ziagen** vsebuje **abakavir** (ki je tudi zdravilna učinkovina zdravil **Kivexa**, **Triumeq** in **Trizivir**). Abakavir lahko povzroči resno alergijsko reakcijo znano kot preobčutljivostna reakcija. Te preobčutljivostne reakcije so pogosteje opazili pri ljudeh, ki so jemali zdravila, katera so vsebovala abakavir.

#### **Komu se pojavijo te reakcije?**

Preobčutljivostna reakcija na abakavir se lahko pojavi vsakomur, ki jemlje zdravilo Ziagen, in je lahko življenjsko nevarna, če ne prenehajo jemati zdravilo Ziagen.

Pojav takšne reakcije je verjetnejši, če imate gen **HLA-B\*5701** (vendar se vam reakcija lahko pojavi, tudi če nimate tega gena). Testiranje za ta gen ste morali opraviti, preden vam je zdravnik predpisal zdravilo Ziagen. **Če veste, da imate ta gen, morate to zdravniku povedati, preden vzamete zdravilo Ziagen.**

V kliničnem preskušanju se je približno pri 3 do 4 od 100 bolnikov, ki so prejeli abakavir in niso imeli gena HLA-B\*5701, pojavila preobčutljivostna reakcija (resna alergijska reakcija).

#### **Kakšni so simptomi?**

Najpogostejša simptoma sta:

- **povišana telesna temperatura in izpuščaj na koži.**

Drugi pogosti simptomi so:

- slabost, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, huda utrujenost.

Med drugimi simptomi so še:

Bolečine v sklepih ali mišicah, oteklost vratu, kratka sapa, vnetje žrela, kašelj, občasen glavobol, vnetje očesne veznice (konjunktivitis), razjede v ustih, nizek krvni tlak, mravljinčenje ali omrtvelost rok ali nog.

#### **Kdaj se pojavijo te reakcije?**

Preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem z zdravilom Ziagen, a so verjetnejše v prvih 6 tednih zdravljenja.

Če skrbite za otroka, ki prejema zdravilo Ziagen, je pomembno, da razumete informacije o tej preobčutljivostni reakciji. Če se otroku pojavijo spodaj opisani simptomi, morate nujno upoštevati navedena navodila.

**Nemudoma se posvetujte z zdravnikom:**

**1** če se vam pojavi izpuščaj na koži ALI

**2** če se vam pojavijo simptomi iz vsaj 2 od naslednjih skupin:

- povišana telesna temperatura,
- težko dihanje, vneto žrelo ali kašelj,
- slabost ali bruhanje, driska ali bolečine v trebuhu,
- huda utrujenost ali bolečnost, splošen občutek bolezn.

**Zdravnik vam bo morda svetoval, da nehate jemati zdravilo Ziagen.**

**Če ste prenehali jemati zdravilo Ziagen**

Če ste zdravilo Ziagen nehali jemati zaradi preobčutljivostne reakcije, ga **ne smete vzeti NIKOLI VEČ**; prav tako ne smete nikoli več vzeti kakšnega drugega zdravila, ki vsebuje abakavir (npr. zdravilo Trizivir, Triumeq ali Kivexa). Če ga vzamete, se vam lahko krvni tlak v nekaj urah nevarno zniža, kar lahko povzroči smrt.

Če ste zdravilo Ziagen prenehali jemati zaradi kakršnegakoli razloga – še zlasti če menite, da imate neželene učinke, ali ker imate druge bolezni:

**Posvetujte se z zdravnikom, preden ga začnete jemati znova.** Zdravnik bo preveril, ali so bili simptomi povezani s preobčutljivostno reakcijo. Če bo ocenil, da so morda povezani s preobčutljivostno reakcijo, **vam bo naročil, da ne smete nikdar več jemati zdravila Ziagen ali drugih zdravil, ki vsebujejo abakavir (npr. zdravilo Trizivir, Triumeq ali Kivexa).** Pomembno je, da ta nasvet upoštevate.

Občasno so se preobčutljivostne reakcije pojavile pri ljudeh, ki so znova začeli jemati zdravila, ki vsebujejo abakavir in so imeli prej, preden so ga prenehali jemati, le enega od simptomov z opozorilne kartice.

Zelo redko so se preobčutljivostne reakcije pojavile pri bolnikih, ki so znova začeli jemati zdravila, ki vsebujejo abakavir, pa niso imeli prej, preden so ga prenehali jemati, nobenih preobčutljivostnih simptomov.

Če vam zdravnik svetuje, da lahko zdravilo Ziagen začnete jemati znova, vam bo morda naročil, da prvi odmerek vzemite na mestu, kjer bo nemudoma na voljo zdravniška pomoč, če bi jo potrebovali.

**Če ste preobčutljivi na zdravilo Ziagen, vrnite vso neporabljeno Ziagen peroralno raztopino, da se jo varno uniči.** Za nasvet prosite zdravnika ali farmacevta.

Škatlica zdravila Ziagen vsebuje **opozorilno kartico**, ki opozori vas in zdravniško osebje na preobčutljivostne reakcije. **Odtrgajte opozorilno kartico in jo vedno imejte pri sebi.**

**Pogosti neželeni učinki**

Pojavijo se lahko **pri največ 1 od 10** bolnikov:

- preobčutljivostna reakcija,
- *slabost (nausea)*,
- glavobol,
- bruhanje,
- driska,
- izguba teka,
- utrujenost, pomanjkanje energije,
- povišana telesna temperatura (vročina),

- izpuščaj na koži.

### **Redki neželeni učinki**

Pojavijo se lahko **pri največ 1 od 1.000** bolnikov:

- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis).

### **Zelo redki neželeni učinki**

Pojavijo se lahko **pri največ 1 od 10.000** bolnikov:

- izpuščaj na koži, ki lahko oblikuje mehurje in daje videz majhnih tarč (temnih osrednjih točk, ki jih obdaja svetlejši predel, obdan s temnim robom) (*multiformni eritem*),
- razširjen izpuščaj z mehurji in lupljenjem kože, zlasti okrog ust, nosu, oči in spolovil (*Stevens–Johnsonov sindrom*), ter hujša oblika, ki povzroči lupljenje več kot 30 % površine telesa (*toksična epidermalna nekroliza*),
- laktacidoza (čezmerno kopičenje mlečne kisline v krvi).

**Če opazite katerega od teh simptomov, se morate nujno posvetovati z zdravnikom.**

### **Če se vam pojavijo neželeni učinki**

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali moteč, ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, **obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.**

### **Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe s HIV**

Kombinirano zdravljenje, ki vključuje zdravilo Ziagen, lahko med zdravljenjem okužbe s HIV povzroči nastanek drugih motenj.

### **Simptomi okužbe in vnetja**

#### **Možnost ponovnega zagona starih okužb**

Bolniki z napredovalo okužbo s HIV (aidsom) imajo oslabele imunski sistem, zato je pri njih večja verjetnost za nastanek resnih okužb (oportunističnih okužb). Ko ti bolniki začnejo zdravljenje, lahko pride do zagona starih, prikritih okužb, ki povzroči znake ali simptome vnetja. Ti simptomi so verjetno posledica okrepitev imunskega sistema, zaradi česar se organizem začne boriti proti tem okužbam. Simptomi po navadi vključujejo **povišano telesno temperaturo** in še nekaj od naslednjega:

- glavobol,
- bolečine v želodcu,
- težko dihanje.

V redkih primerih se lahko zgodi, da okrepljeni imunski sistem napade zdrava telesna tkiva (*avtoimunske bolezni*). Simptomi avtoimunskih bolezni se lahko razvijejo veliko mesecev po tem, ko začnete jemati zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV. Med simptomi so lahko:

- palpitacije (hitro ali neredno bitje srca) ali tremor,
- hiperaktivnost (povečan nemir in prekomerno gibanje),
- šibkost, ki se začne v dlaneh in stopalih in se širi navzgor proti trupu.

Če se vam med jemanjem zdravila Ziagen pojavijo simptomi okužbe:

**se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.** Ne jemljite drugih zdravil za zdravljenje okužbe, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

### **Pojavijo se lahko težave s kostmi**

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano terapijo za zdravljenje okužbe s HIV, se lahko pojavi motnja, imenovana *osteonekroza*. Pri tem pride do odmiranja kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti. Verjetnost za to motnjo je večja pri bolnikih:

- ki kombinirano zdravljenje prejemajo dolgo časa,
- ki prejemajo tudi protivnetna zdravila, imenovana kortikosteroidi,

- ki uživajo alkohol,
- ki imajo oslabele imunski sistem,
- ki imajo prekomerno telesno maso.

#### **Znaki osteonekroze so:**

- togost sklepov,
- bolečine (zlasti v kolku, kolenu ali rami),
- oteženo gibanje.

Če opazite katerega od teh simptomov:  
**se posvetujte s svojim zdravnikom.**

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

### **5. Shranjevanje zdravila Ziagen**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Peroralno raztopino zavržite dva meseca po prvem odpiranju!

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

### **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

#### **Kaj vsebuje zdravilo Ziagen**

En ml Ziagen peroralne raztopine vsebuje 20 mg zdravilne učinkovine abakavir (v obliki sulfata).

Pomožne snovi so sorbitol 70 % (E420), natrijev saharinat, natrijev citrat, brezvodna citronska kislina, metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat (E216), propilenglikol (E1520), maltodekstrin, mlečna kislina, gliceriltriacetat, umetna aroma jagode in banane, prečiščena voda, natrijev hidroksid in/ali klorovodikova kislina za uravnavanje pH.

#### **Izgled zdravila Ziagen in vsebina pakiranja**

Ziagen peroralna raztopina je bistra, rumenkaste barve, čez čas pa lahko postane rjava, in ima okus po jagodi/banani. Pakirana je v škatli, ki vsebuje bel polietilenski vsebnik z za otroke varno zaporko. Steklenica vsebuje 240 ml (20 mg abakavirja/ml) raztopine. Priložena je tudi 10 ml peroralna odmerna brizga in plastični nastavek za steklenico.

**Imetnik dovoljenja za promet:** ViiV Healthcare UK Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Velika Britanija

**Izdelaovalec:** Aspen Bad Oldesloe GmbH, Industriestrasse 32-36, 23843 Bad Oldesloe, Nemčija ali Glaxo Operations UK Ltd, (trading as GlaxoWellcome Operations) Harmire Road Barnard Castle Co. Durham DL12 8DT, Velika Britanija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare sprl/bvba  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
[cz.info@gsk.com](mailto:cz.info@gsk.com)

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
[estonia@gsk.com](mailto:estonia@gsk.com)

**Ελλάδα**

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

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 902 051 260  
[es-ci@viihealthcare.com](mailto:es-ci@viihealthcare.com)

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél: + 33 (0)1 39 17 6969  
[Infomed@viihealthcare.com](mailto:Infomed@viihealthcare.com)

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 385 1 6051 999

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
[info.lt@gsk.com](mailto:info.lt@gsk.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0)30 6986060  
[contact-nl@viihealthcare.com](mailto:contact-nl@viihealthcare.com)

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
[firmapost@gsk.no](mailto:firmapost@gsk.no)

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

VIIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
[FI.PT@gsk.com](mailto:FI.PT@gsk.com)

**România**

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

**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](mailto:medical.x.si@gsk.com)

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: + 39 (0)45 9212611

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
[gskcyprus@gsk.com](mailto:gskcyprus@gsk.com)

**Sverige**

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

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
[lv-epasts@gsk.com](mailto:lv-epasts@gsk.com)

**United Kingdom**

ViiV Healthcare UK Ltd  
Tel: + 44 (0)800 221441  
[customercontactuk@gsk.com](mailto:customercontactuk@gsk.com)

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>