

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ziagen 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg abakaviiria (sulfaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen. (tabletit, kalvopäällysteiset)

Jakourteiset tabletit ovat keltaisia, kaksoiskuperia, kapselin mallisia ja niissä on molemmilla puolilla kaiverrus "GX623".

Tabletti voidaan jakaa kahteen yhtä suureen osaan.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ziagen on indikoitu käytettäväksi yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa HIV-infektion hoitoon aikuisille, nuorille ja lapsille (ks.kohdat 4.4 ja 5.1).

Ziagen-hoidon hyödyt on osoitettu pääasiassa tutkimuksissa, joissa aikuispotilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä ovat saaneet Ziagenia kahdesti vuorokaudessa osana yhdistelmähoitoa (ks. kohta 5.1).

Ennen kuin hoito abakaviirilla aloitetaan, on tehtävä HLA-B*5701-alleelitestaus kaikille HIV-potilaille riippumatta etnisestä taustasta (ks. kohta 4.4). Abakaviiria ei pidä käyttää potilaille, joiden tiedetään kantavan HLA-B*5701-alleelia.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Ziagen voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman.

Tabletit tulee mieluiten niellä murskaamatta, jotta koko annos tulee varmasti otetuksi.

Ziagenia on saatavana myös oraaliliuoksena käytettäväksi yli kolmen kuukauden ikäisille lapsille, jotka painavat alle 14 kg sekä potilaille, joille tabletit eivät sovi.

Vaihtoehtoisesti potilaat, jotka eivät pysty nielemään tabletteja, voivat murskata tabletin/tabletit ja lisätä sen/ne pieneen määrään puolikiinteää ruokaa tai nestettä, joka kaikki tulee ottaa välittömästi (ks. kohta 5.2).

Aikuiset, nuoret ja lapset (vähintään 25 kg painavat):

Suosittelun Ziagen -annos on 600 mg vuorokaudessa, joko 300 mg (yksi tabletti) kahdesti vuorokaudessa, tai 600 mg (kaksi tablettia) kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Lapset (alle 25 kg painavat):

Ziagen-tabletteja koskevat annossuositukset annetaan painoryhmittäin.

≥ 20 kg - < 25 kg painavat lapset: Suositeltu annos on 450 mg vuorokaudessa. Tämä voidaan annostella joko ottamalla 150 mg (puolikas tabletti) aamulla ja 300 mg (kokonainen tabletti) illalla, tai 450 mg (puolitoista tablettia) kerran vuorokaudessa.

14 – < 20 kg painavat lapset: Suositeltu annos on 300 mg vuorokaudessa. Tämä voidaan annostella joko ottamalla 150 mg (puolikas tabletti) kahdesti vuorokaudessa, tai 300 mg (kokonainen tabletti) kerran vuorokaudessa.

Alle kolmen kuukauden ikäiset lapset: Käytöstä alle kolmen kuukauden ikäisille lapsille on rajoitetusti kliinistä kokemusta eikä sen perusteella voida antaa annossuosituksia (ks. kohta 5.2).

Potilaiden, jotka vaihtavat kahdesti vuorokaudessa annostelusta kerran vuorokaudessa annosteluun, on otettava suositeltu kerran vuorokaudessa annosteltava annos (kuten yllä on kuvattu) noin 12 tuntia viimeisen kahdesti vuorokaudessa annostellun annoksen jälkeen ja sitten jatkettava suositellun kerran vuorokaudessa annosteltavan annoksen ottamista (kuten yllä on kuvattu) noin 24 tunnin välein. Jos palataan kahdesti vuorokaudessa annosteluun, potilaiden on otettava suositeltu kahdesti vuorokaudessa annosteltava annos noin 24 tunnin kuluttua viimeisen kerran vuorokaudessa annosteltavan annoksen jälkeen.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Ziagen-annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten toiminnan häiriöitä. Ziagenia ei kuitenkaan suositella potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaistauti (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Abakaviiri metaboloituu pääasiassa maksassa. Ehdottomia annossuosituksia ei voida antaa potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh pistemäärä 5–6). Potilaista, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole kliinistä tietoa ja sen vuoksi abakaviirin käyttöä ei suositella, ellei sitä katsota välttämättömäksi. Jos abakaviiria annetaan potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, heitä on seurattava tarkoin mukaan lukien abakaviiripitoisuuksien seuranta plasmasta, jos mahdollista (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät

Toistaiseksi ei ole farmakokineettistä tietoa yli 65-vuotiaista potilaista.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys abakaviirille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Ks. kohdat 4.4 ja 4.8.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktio (ks. myös kohta 4.8.)

Abakaviirin käyttöön liittyy yliherkkyysreaktioiden riski (ks. kohta 4.8), johon liittyy kuumetta ja/tai ihottumaa, sekä muita oireita, jotka viittaavat monia elimiä/elinjärjestelmiä koskeviin vaikutuksiin. Abakaviirin yhteydessä on todettu yliherkkyysreaktioita, joista jotkin ovat olleet hengenvaarallisia ja harvinaisissa tapauksissa johtaneet kuolemaan, ellei niitä ole hoidettu asianmukaisesti.

Abakaviirin aiheuttamien yliherkkyysreaktioiden riski on korkea potilailla, joilla on todettu HLA-B*5701-alleeli. Kuitenkin abakaviirin aiheuttamia yliherkkyysreaktioita on raportoitu pienemmällä frekvenssillä myös potilailla, joilla ei ole tätä alleelia.

Siksi seuraavia ohjeita tulee aina noudattaa:

- HLA-B*5701 status on aina dokumentoitava ennen hoidon aloittamista.
- Ziagen-hoitoa ei saa koskaan aloittaa potilaille, joilla on todettu HLA-B*5701-alleeli eikä potilaille, joilla ei ole HLA-B*5701-alleelia ja joilla on ollut epäilty yliherkkyysoireita aiemman abakaviiria sisältäneen hoidon aikana (esim. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- **Ziagen-hoito on lopetettava välittömästi**, vaikka potilaalla ei olisi HLA-B*5701 alleelia, jos epäillään yliherkkyysoireita. Viivästys Ziagen-hoidon lopettamisessa yliherkkyyden puhjettua saattaa johtaa hengenvaaralliseen reaktioon.
- Jos Ziagen-hoito on lopetettu epäillyn yliherkkyysoireiden vuoksi, **hoitoa Ziagen-valmisteella tai millään muulla lääkevalmisteella, joka sisältää abakaviiria** (esim. Kivexa, Trizivir, Triumeq) **ei saa koskaan aloittaa uudelleen**.
- Jos hoito abakaviiria sisältävillä valmisteilla aloitetaan uudelleen epäillyn abakaviiriin aiheuttaman yliherkkyysoireiden jälkeen, oireet voivat palata nopeasti, muutamassa tunnissa. Yliherkkyysoireita on uusiutuessaan yleensä vaikeampi kuin ensimmäisellä kerralla ja siihen voi liittyä hengenvaarallinen verenpaineen lasku ja kuolema.
- Epäillyn yliherkkyysoireiden saaneita potilaita kehoitetaan hävittämään käyttämättömät Ziagen-tabletit, jotta vältetään abakaviiriin käytön uudelleenaloittaminen.

Abakaviiriyliherkkyysoireiden kliininen kuvaus

Abakaviiriin liittyviä yliherkkyysoireita on tutkittu laajasti kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Oireet ilmaantuivat yleensä ensimmäisten kuuden viikon aikana (puhkeamisen mediaaniaika 11 päivää) abakaviirihoidon aloittamisesta, **mutta tällaisia reaktioita saattaa ilmetä milloin tahansa hoidon aikana**.

Lähes kaikissa abakaviiriin aiheuttamissa yliherkkyysoireissa ilmenee kuumetta ja/tai ihottumaa. Kohdassa 4.8 (Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus) on kuvattu yksityiskohtaisesti muita abakaviiriin liittyvien yliherkkyysoireiden yhteydessä todettuja oireita ja merkkejä, mukaan lukien hengitys- ja ruuansulatuskanavan oireita. On tärkeä huomata, että näiden oireiden perusteella **yliperherkkyysoireita voidaan diagnosoida väärin hengitystiesairaudeksi (pneumonia, bronkiitti, faryngiitti) tai gastroenteriitiksi**.

Yliherkkyysoireisiin liittyvät oireet pahenevat, jos hoitoa jatketaan, ja ne voivat olla henkeä uhkaavia. Oireet menevät yleensä ohi, kun abakaviirihoito lopetetaan.

Harvoin potilaat, jotka ovat lopettaneet abakaviirihoidon muusta syystä kuin yliherkkyysoireiden oireiden takia, ovat myös saaneet henkeä uhkaavan reaktion muutamassa tunnissa abakaviirihoidon uudelleenaloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.8 Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). Abakaviirihoidon uudelleenaloittaminen tällaisille potilaille on tehtävä paikassa, jossa on helposti saatavilla lääketieteellistä apua (ks. kohta 4.8).

Mitokondrioiden toimintahäiriöt *in utero* -altistuksen jälkeen

Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriaikaisesti, mikä on havaittavissa selvimmän käytettäessä stavudiinia, didanosinia ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä; nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoito-ohjelmia. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat olleet usein ohimeneviä.

Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös) on raportoitu harvoin. Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko tällaiset neurologiset häiriöt pysyviä vai ohimeneviä. Nämä havainnot on huomioitava kaikkien sellaisten nukleos(t)idianalogeille *in utero* altistuneiden lasten kohdalla, joilla ilmenee vaikeita kliinisiä (erityisesti neurologisia) löydöksiä, joiden syy on tuntematon. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin käyttää antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville naisille äidistä lapseen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Pankreatiitti

Pankreatiittia on raportoitu, mutta syy-yhteys abakaviirihoitoon on epävarma.

Kolmen NRTI:n yhdistelmä

Potilailla, joiden virusmäärä on suuri (> 100 000 kopiota/ml), kolmoisyhdistelmän abakaviiri, lamivudiini ja tsidovudiini käyttöä on harkittava erityisen tarkoin (ks. kohta 5.1.).

On raportoitu, että hoito on usein epäonnistunut virologisesti ja resistenssiä on kehittynyt alkuvaiheessa, kun abakaviiria on annosteltu yhdessä tenofoviiridisoproksiilifumaraatin ja lamivudiinin kanssa kerran vuorokaudessa.

Maksasairaus

Ziagenin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on merkittäviä taustalla olevia maksasairauksia. Ziagen-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2 ja 5.2).

Potilailla, joilla on hoitoa aloitettaessa maksan toimintahäiriö, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, on enemmän häiriöitä maksan toiminnassa antiretroviraalisen yhdistelmähoiton aikana ja heitä tulisi seurata normaalin hoitokäytännön mukaisesti. Jos tällaisilla potilailla on merkkejä maksataudin pahenemisesta, hoidon keskeyttämisestä tai lopettamisesta on harkittava.

Potilaat, joilla on samanaikainen krooninen hepatiitti B- tai C -virusinfektio

Potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B- tai C -infektio ja jotka saavat antiretroviraalisia yhdistelmähoitoja, on lisääntynyt riski saada vaikeita ja hengenvaarallisia maksahaittavaikutuksia. Jos potilas saa samanaikaisesti antiviraalista hoitoa hepatiitti B- tai C -infektion hoitoon, ks. myös näiden tuotteiden valmisteyhteenvetoja.

Munuaisten toimintahäiriö

Ziagenia ei pidä antaa potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaistauti (ks. kohta 5.2).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annosyksikkö eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Immuunireaktivaatio -oireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii* aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu immuunireaktivaatioon liittyvinä; raportoiduissa puhkeamisajoissa on kuitenkin suurempaa vaihtelua, ja nämä tapahtumat voivat ilmetä monta kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen.

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikka taudin etiologian ajatellaan olevan monitekijäinen (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Opportunistiset infektiot

Ziagenia tai muita antiretrovirushoitoja saaville potilaille saattaa edelleen kehittyä opportunistisia infektioita ja muita HIV-infektion komplikaatioita. Sen vuoksi heidän tulisi pysyä sellaisen lääkärin tarkassa seurannassa, jolla on kokemusta näiden HIV:hen liittyvien infektioiden hoidossa.

Sydäninfarkti

Seurantatutkimukset ovat osoittaneet yhteyden sydäninfarktin ja abakaviirin käytön välillä. Tutkitut olivat pääosin potilaita, jotka olivat saaneet antiretroviraalista hoitoa aikaisemmin. Kliinisistä tutkimuksista saaduissa tiedoissa oli joitakin sydäninfarktitapauksia eikä tietojen perusteella voida sulkea pois sydäninfarktirikkin pientä kasvua. Kaiken kaikkiaan seurantaryhmistä ja satunnaistetuista tutkimuksista saatu tieto on jonkin verran ristiriitaista, joten syy-yhteyttä abakaviirihoitoon ja sydäninfarktirikkin välillä ei voida vahvistaa eikä osoittaa vääräksi. Mahdolliselle riskin lisääntymiselle ei toistaiseksi tunneta biologista mekanismia. Kun Ziagenia määrätään potilaalle, on ryhdyttävä toimiin kaikkien vaikutettavissa olevien riskitekijöiden (esim. tupakointi, korkea verenpaine ja hyperlipidemia) minimoimiseksi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

P450-välitteiset interaktiot muiden lääkevalmisteiden kanssa eivät ole kovin todennäköisiä. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että abakaviiri voi estää sytokromi P450 1A1:n (CYP1A1) toimintaa. P450:llä ei ole suurta merkitystä abakaviirin metaboliaalle ja abakaviirin kyky estää CYP3A4-välitteistä metaboliaa on rajallinen. On myös osoitettu *in vitro*, että abakaviiri ei estä CYP2C9 tai CYP2D6 -entsyymejä kliinisessä käytössä olevilla pitoisuuksilla. Kliinisissä lääketutkimuksissa ei ole havaittu maksametabolian vilkastumista. Näin ollen interaktiot antiretroviraalisten proteaasi-inhibiittorien ja muiden tärkeimpien P450 entsyymien metaboloimien lääkkeiden kanssa eivät ole todennäköisiä. Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että abakaviirin, tsidovudiinin ja lamivudiinin välillä ei ole kliinisesti merkittäviä interaktioita.

Voimakkaat entsyymi-induktorit, kuten rifampisiini, fenobarbitaali ja fenytoiini voivat UDP-glukuronyylitransferaasiin vaikuttamalla jonkin verran pienentää abakaviiripitoisuuksia plasmassa.

Etanoli: Etanolin käyttäminen samanaikaisesti abakaviirin kanssa muuttaa abakaviirin metaboliaa siten, että AUC kasvaa noin 41 %. Näillä havainnoilla ei katsota olevan kliinistä merkitystä. Abakaviiri ei vaikuta etanolin metaboliaan.

Metadoni: Farmakokineettisessä tutkimuksessa 600 mg abakaviirin antaminen kahdesti vuorokaudessa yhdessä metadonin kanssa sai aikaan abakaviirin C_{\max} -arvon alenemisen 35 %:lla ja pidensi sen saavuttamiseen kuluva aikaa yhdellä tunnilla, mutta AUC säilyi muuttumattomana. Näitä vaikutuksia abakaviirin farmakokinetiikkaan ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Tässä tutkimuksessa abakaviiri lisäsi metadonin systeemistä puhdistumaa 22 %:lla. Täten lääkkeitä metaboloivien entsyymien induktiota ei voida sulkea pois. Potilaita, jotka saavat metadonia ja abakaviiria samanaikaisesti on seurattava mahdollisten aliannostukseen viittaavien vieroitusoireiden havaitsemiseksi koska joissakin tapauksissa metadoniannos voidaan joutua titraamaan uudestaan.

Retinoidit: Retinoidiyhdisteet eliminoituvat alkoholidehydrogenaasin välityksellä. Interaktio abakaviirin kanssa on mahdollinen, mutta tätä ei ole tutkittu.

Riosiguaatti: Abakaviiri on CYP1A1-estäjä *in vitro*. Yhden riosiguaattiannoksen (0,5 mg) samanaikainen annostelu abakaviiri/dolutegraviir/lamivudiini -yhdistelmähoitoa (600mg/50mg/300mg kerran päivässä) saaville HIV-potilaille johti noin kolminkertaiseen riosiguaatin AUC(0-∞) -arvoon, kun sitä verrattiin historiallisiin, terveistä tutkittavista saatuihin AUC(0-∞) -arvoihin. Riosiguaattiannosta voidaan joutua pienentämään. Katso annostelusuositukset riosiguaatin valmisteyhteenvedosta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kun raskaana olevan naisen HIV-infektiota päätetään hoitaa antiretroviruslääkkeillä ja näin vähentää vertikaalisen tartunnan riskiä vastasyntyneelle, on otettava huomioon sekä eläinkokeista kertynyt tutkimustieto että kliininen kokemus raskaana olevien naisten hoidosta.

Eläinkokeissa toksisia vaikutuksia on nähty rotan alkioilla ja sikiöillä, mutta ei kaneilla (ks. kohta 5.3). Abakaviiri on todettu karsinogeeniseksi eläimille (ks. kohta 5.3). Näiden tietojen kliinistä merkitystä ihmiselle ei tunneta. On osoitettu, että abakaviiri ja/tai sen metaboliitit läpäisevät ihmisen istukan.

Yli 800:n ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen altistustapauksen ja yli 1000:n toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella tapahtuneen altistustapauksen aineistosta raskaana olevilla naisilla ei löytnyt merkkejä abakaviirin aiheuttamista epämuodostumista tai vaikutuksista sikiöön/vastasyntyneeseen. Tämän aineiston perusteella epämuodostumien riski on ihmisillä epätodennäköinen.

Mitokondrioiden toimintahäiriö

In vitro ja *in vivo* on osoitettu nukleosidi- ja nukleotidianalogien vaurioittavan mitokondrioita vaihtelevissa määrin. Mitokondrioiden toimintahäiriöitä on raportoitu HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille kohdussa tai syntymän jälkeen (ks. kohta 4.4).

Imetys

Abakaviiri ja sen metaboliitit erittyvät imettävien rottien maitoon. Abakaviiri erittyy myös ihmisen rintamaitoon. Abakaviirin turvallisuudesta alle kolmen kuukauden ikäisille lapsille ei ole tietoa. On suositeltavaa, että HIV-infektion saaneet naiset eivät imetä lapsiaan HIV-tartunnan välttämiseksi.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa todettiin, ettei abakaviirilla ole vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutusta autonajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

4.8 Haittavaikutukset

Monien raportoitujen haittavaikutusten osalta on epäselvää, liittyvätkö ne Ziagen-hoitoon, moniin muihin HIV-infektion hoitoon käytettyihin lääkkeisiin vai johtuvatko ne potilaan sairaudesta.

Monet jäljempänä luetelluista haittavaikutuksista ovat yleisiä (pahoinvointi, oksentelu, ripuli, kuume, letargia, ihottuma) potilailla, jotka ovat yliherkkiä abakaviirille. Potilaat, joilla on näitä oireita, on sen vuoksi tutkittava huolellisesti tämän yliherkkyyden varalta (ks. kohta 4.4). Hyvin harvoin on raportoitu monimuotoista punavihoittumaa (erythema multiforme), Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, joissa ei voitu sulkea pois abakaviiriyliherkkyyden mahdollisuutta. Tällaisissa tapauksissa abakaviiria sisältävä lääkehoito on lopetettava pysyvästi.

Monet haittavaikutukset eivät ole rajoittaneet hoitoa. Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: anoreksia

Hyvin harvinainen: maitohappoasidoosi

Hermosto

Yleinen: päänsärky

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: pahoinvointi, oksentelu, ripuli

Harvinainen: haimatulehdus

Iho ja ihonalainen kudus

Yleinen: ihottuma (ilman systeemisiä oireita)

Hyvin harvinainen: erythema multiforme, Stevens–Johnsonin syndrooma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: kuume, letargia, väsymys

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Abakaviiriyliherkkyysoireet

Tämän yliherkkyysoireiden merkit ja oireet on lueteltu seuraavassa. Näitä on havaittu joko kliinisissä tutkimuksissa tai seurannassa myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Oireet, joita on raportoitu **vähintään 10 %:lla** yliherkkyysoireiden saaneista potilaista, on lihavoitu.

Lähes kaikilla potilailla, joille on kehittymässä yliherkkyysoireiden reaktio, on kuumetta ja/tai ihottumaa (yleensä makulopapulaarista ihottumaa tai nokkosihottumaa) osana oireyhtymää, mutta on ilmennyt myös reaktioita, joihin ei ole liittynyt ihottumaa eikä kuumetta. Muita keskeisiä oireita ovat ruoansulatuskanavan oireet, hengitys- tai yleisoireet, kuten letargia ja yleinen huonovointisuus.

Iho	Ihottuma (yleensä makulopapulaarista ihottumaa tai nokkosihottumaa)
Ruoansulatuskanava	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu , suun haavaumat
Hengitystiet	Hengenahdistus, yskä , kurkkukipu, aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS), hengityksen vajaatoiminta

<i>Sekalaiset</i>	Kuume, letargia, yleinen huonovointisuus , turvotus, lymfadenopatia, hypotensio, konjunktiviitti, anafylaksia
<i>Neurologiset/psykiatriset</i>	Päänsärky , parestesia
<i>Hematologiset</i>	Lymfopenia
<i>Maksa/haima</i>	Kohonneet maksa-arvot , hepatiitti, maksan vajaatoiminta
<i>Luusto ja lihakset</i>	Lihassärky , harvinaisena myolyysi, nivelsärky, kohonneet kreatiinikinaasiarvot
<i>Urologia</i>	Kohonneet kreatiniiniarvot, munuaisten vajaatoiminta

Tähän yliherkkyysoireisiin liittyvät oireet pahenevat, jos hoitoa jatketaan, ja ne voivat olla hengenvaarallisia ja harvinaisissa tapauksissa ne ovat johtaneet kuolemaan.

Jos abakaviirihoito aloitetaan uudelleen abakaviiriin aiheuttaman yliherkkyysoireiden jälkeen, oireet palaavat nopeasti, muutamassa tunnissa. Yliherkkyysoireiden uusiutuessaan yleensä vaikeampi kuin ensimmäisellä kerralla, ja siihen voi liittyä hengenvaarallinen verenpaineen lasku ja kuolema. Samankaltaisia reaktioita on myös ilmennyt harvoissa tapauksissa potilailla, jotka ovat aloittaneet abakaviirihoitoa uudelleen ja joilla on ollut vain yksi keskeisistä yliherkkyysoireista (ks. edellä) ennen abakaviirihoitoa lopettamista, ja hyvin harvinaisissa tapauksissa niitä on havaittu myös potilailla, jotka ovat aloittaneet hoidon uudelleen ja joilla ei ole aiemmin ollut yliherkkyysoireiden oireita (ts. potilaiden on aiemmin katsottu sietävän abakaviiriä).

Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu immuunireaktivaatioon liittyvinä; raportoiduissa puhkeamisajoissa on kuitenkin suurempaa vaihtelua, ja nämä tapahtumat voivat ilmetä monta kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Poikkeavuudet laboratoriotutkimuksissa

Kontrolloiduissa kliinisissä lääketutkimuksissa Ziagen-hoitoon liittyvät poikkeamat laboratorioarvoissa olivat harvinaisia. Ilmaantuvuudessa ei ollut eroa Ziagenin saaneiden potilaiden ja verrokkiryhmän välillä.

Pediatriset potilaat

1 206 HIV-infektioita sairastavaa iältään 3 kuukautta – 17 vuotta olevaa pediatriasta potilasta osallistui ARROW – tutkimukseen (COL105677). Näistä potilaista 669 sai abakaviiriä ja lamivudiiniä joko kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 5.1). Tutkittavilla lapsilla ei havaittu aikuisista poikkeavia turvallisuuteen liittyviä ongelmia kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa annostelulla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa potilaille on annettu 1 200 mg yksittäisannoksia ja 1 800 mg vuorokausiannoksia abakaviiria. Muita kuin tavallisiin annoksiin liittyviä haittavaikutuksia ei raportoitu. Tätä korkeampien annosten vaikutusta ei tunneta. Jos potilas saa yliannoksen abakaviiria, häntä on tarkkailtava mahdollisten toksisten vaikutusten varalta (ks. kohta 4.8) ja normaalia oireenmukaista hoitoa on annettava tarvittaessa. Ei tiedetä poistuuko abakaviiri elimistöstä peritoneaali- tai hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: nukleosidinen käänteiskopioijaentsyymienestäjä, ATC-koodi: J05A F06

Vaikutusmekanismi

Abakaviiri on nukleosidianalogi, käänteiskopioijaentsyymien inhibiittori. Se on potenti selektiivinen HIV-1- ja HIV-2 -inhibiittori. Abakaviiri metaboloituu solunsisäisesti aktiiviksi muodokseen, karboviiri 5'-trifosfaatiksi (TP). *In vitro* tutkimukset ovat osoittaneet, että mekanismi, jolla se vaikuttaa HI-virukseen on HIV:n käänteiskopioijaentsyymien estäminen. Tästä seuraa viruksen nukleosidiketjun päätyminen jolloin viruksen monistuminen pysähtyy. Abakaviirin antiviraalinen teho soluviljelmässä ei estynyt, kun sitä käytettiin yhdessä nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien (NRTI) didanosiin, emtrisitabiinin, lamivudiinin, stavudiinin, tenofoviirin tai tsidovudiinin, ei-nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjän (NNRTI) nevirapiinin, tai proteaasin estäjän (PI) amprenaviirin, kanssa.

Resistenssi

In vitro resistenssi: Abakaviirille resistenttejä HIV-1 - isolaatteja on kehittynyt *in vitro*. Näissä on tapahtunut tiettyjä genotyyppien muutoksia käänteiskopioijakodonialueella (kodonit M184V, K65R, L74V ja Y115F). Resistenssin kehittyminen abakaviirille *in vitro* on suhteellisen hidasta. Tarvitaan useita mutaatioita ennen kuin EC50 nousee niin paljon verrattuna villiin viruskantaan, että sillä on kliinistä merkitystä.

In vivo -resistenssi (potilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä): Keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa sellaisilta abakaviiria saaneilta potilailta, joilla hoito epäonnistui virologisesti, eristetyissä viruskannoissa joko ei ollut lainkaan NRTI-lääkitykseen liittyviä muutoksia alkutilanteeseen verrattuna (45 %) tai oli vain mutaatioiden M184V tai M184I valikoitumista (45 %). M184V:n tai M184M:n valikoituminen oli kaiken kaikkiaan yleistä (54 %), muiden mutaatioiden valikoituminen oli harvinaisempaa: L74V (5 %), K65R (1 %) ja Y115F (1 %). Tsidovudiinin lisäämisen lääkeyhdistelmään on osoitettu vähentävän L74V:n ja K65R:n valikoitumisen frekvenssiä abakaviirihoidon aikana (tsidovudiinin kanssa: 0/40, ilman tsidovudiinia: 15/192, 8 %).

hoito	abakaviiri + Combivir ¹	abakaviiri + lamivudiini + NNRTI	abakaviiri + lamivudiini + PI (tai PI/ritonaviiri)	yhteensä
potilasmäärä	282	1094	909	2285
hoito epäonnistui	43	90	158	291

virologisesti (lkm)				
hoidon aikaisten genotyyppien lkm	40 (100 %)	51 (100 %)²	141 (100 %)	232 (100 %)
K65R	0	1 (2 %)	2 (1 %)	3 (1 %)
L74V	0	9 (18 %)	3 (2 %)	12 (5 %)
Y115F	0	2 (4 %)	0	2 (1 %)
M184V/I	34 (85 %)	22 (43 %)	70 (50 %)	126 (54 %)
TAMs³	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1. Combivir on lamivudiinia ja tsidovudiinia sisältävä yhdistelmätabletti.
2. Sisältää kolme ei-virologista hoidon epäonnistumista ja neljä vahvistamatonta virologista hoidon epäonnistumista.
3. Niiden potilaiden määrä, joiden tymidiinianalogimutaatioiden (TAM) määrä on ≥ 1 .

Tymidiinianalogimutaatioita voi kehittyä, kun tymidiinianalogeja käytetään yhdessä abakaviirin kanssa. Yhdessä kuuden tutkimuksen meta-analyysissä TAM:eja ei kehittynyt hoito yhdistelmissä, jotka sisälsivät abakaviiria, mutta eivät tsidovudiinia (0/127), mutta niitä kehittyi yhdistelmissä, joissa oli abakaviiria ja tymidiinianalogi tsidovudiinia (22/86, 26 %).

In vivo resistenssi (potilaat, jotka ovat aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä): Kliinisissä näytteissä potilailta, joilla oli hallitsematon virusreplikaatio ja jotka ovat aikaisemmin saaneet muita NRTI-lääkkeitä ja ovat niille resistenttejä, on havaittu kliinisesti merkitsevää abakaviiriherkkyyden heikentymistä. Viiden sellaisen kliinisen tutkimuksen meta-analyysi, joissa abakaviiri lisättiin tehostamaan hoitoa, 166 potilaasta 123:lla (74 %) oli M184V/I:tä, 50:llä (30 %) T215Y/F:ää, 45:llä (27 %) M41L:ää, 30:lla (18 %) oli K70R:ää ja 25:llä (15 %) D67N:ää. K65R:ää ei esiintynyt ja L74V ja Y115F olivat harvinaisia (≤ 3 %). Genotyypin ennustavuutta koskeva regressiomalli (suhteutettuna alkutilanteen plasman HIV-1 -RNA:n [vRNA:n], CD4+ -solujen määrän, aikaisempien antiretroviraalisten lääkkeiden lukumäärän ja lääkityksen keston mukaan), osoitti, että kun potilaalla on kolme tai useampia NRTI-resistenssiin liittyviä mutaatioita, tähän liittyi heikentynyt vaste viikon 4 kohdalla ($p = 0,015$) tai keskimäärin viikon 24 kohdalla neljä tai useampia mutaatioita ($p \leq 0,012$). Lisäksi aminohappoyhdistelmän lisäys positioon 69 tai Q151M-mutaatio, jota havaitaan yleensä yhdessä A62V:n, V751:n, F77L:n ja F116Y:n kanssa, saa aikaan voimakkaan abakaviiri-resistenssin.

alkutilanteen käänteiskopioijaentsyymi-mutaatio	Viikko 4 (n = 166)		
	n	mediaani vRNA-muutos (log ₁₀ kopiota/ml)	osuus potilaista, joilla vRNA:ta < 400 kopiota/ml
ei yhtään	15	-0,96	40 %
vain M184V	75	-0,74	64 %
mikä tahansa yksi NRTI-mutaatio	82	-0,72	65 %
mitkä tahansa kaksi NRTI-mutaatiota	22	-0,82	32 %
mitkä tahansa kolme NRTI-mutaatiota	19	-0,30	5 %
neljä NRTI-mutaatiota tai enemmän	28	-0,07	11 %

Fenotyyppinen resistenssi ja ristiresistenssi: Fenotyyppinen resistenssi abakaviirille edellyttää M184V-mutaatiota ja vähintään yhtä muuta abakaviirin aiheuttamaa mutaatiota tai M184V:tä ja useita TAMeja. Fenotyyppinen ristiresistenssi muille NRTI:ille, joka liittyy vain joko M184V- tai M184I -mutaatioon on rajallista. Tsidovudiini, didanosini, stavudiini ja tenofoviiri säilyttävät antiretroviraalisen tehonsa tällaisia HIV-1 -variantteja kohtaan. M184V yhdessä K65R:n kanssa saa aikaan ristiresistenssiä abakaviirin, tenofoviirin, didanosinin ja lamivudiinin välillä. M184V yhdessä L74V:n kanssa saa aikaan ristiresistenssiä abakaviirin, didanosinin ja lamivudiinin välille. M184V

yhdessä Y115F:n kanssa saa aikaan ristiresistenssiä abakaviirin ja lamivudiinin välille. Abakaviirin oikeaa käyttöä voidaan ohjeistaa käyttämällä nykyisin suositeltuja resistenssialgoritmeja.

Ristiresistenssi abakaviirin ja muiden luokkien antiretroviruslääkkeiden (esim. proteaasi-inhibiittorien tai ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien) välillä on epätodennäköistä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Ziagen-hoidon hyödyt on osoitettu pääasiassa tutkimuksissa, joissa aikuispotilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä ovat saaneet 300 mg Ziagenia kahdesti vuorokaudessa yhdistelmänä tsidovudiinin ja lamivudiinin kanssa.

Kahdesti vuorokaudessa (300 mg) annostelu:

- *Aikuispotilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä*

Aikuispotilaista, jotka saivat abakaviiria yhdistelmänä lamivudiinin ja tsidovudiinin kanssa, noin 70 %:lla virusten määrä laski alle mitattavan tason (< 400 kopiota/ml) (48 viikon kohdalla tehty ”intention to treat”-analyysi) ja CD4-solujen määrä nousi vastaavasti.

Yhdessä satunnaistetussa, plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa aikuisilla verrattiin abakaviirin, lamivudiinin ja tsidovudiinin yhdistelmää yhdistelmään indinaviiri, lamivudiini ja tsidovudiini. Johtuen korkeasta keskeyttäneiden osuudesta (42 % potilaista keskeytti ennen 48. viikkoa), hoitoyhdistelmien vastaavuudesta viikon 48 kohdalla ei voida tehdä varmoja johtopäätöksiä. Vaikka abakaviiria ja indinaviiria sisältävien yhdistelmien virologinen teho oli samanlainen, mitattuna niiden potilaiden osuutena, joiden viruskuorma oli alle mittauskynnyksen (≤ 400 kopiota / ml, ”intention to treat” -analyysi, ITT, 47 % abakaviiri- vs. 49 % indinaviiriryhmä; ”as treated”-analyysi (AT), 86 % abakaviiri- vs. 94 % indinaviiriyhdistelmä), tulokset puolsivat indinaviiriyhdistelmää, erityisesti siinä potilasryhmässä, jossa oli aloitusvaiheessa korkea viruskuorma ($> 100\,000$ kopiota / ml): ITT abakaviiri 46 % vs indinaviiri 55 %; AT abakaviiri 84 % vs indinaviiri 93 %.

Kontrolloidussa kaksoissokko- monikeskustutkimuksessa (CNA30024) 654 HIV-infektoitunutta potilasta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä satunnaistettiin saamaan joko 300 mg abakaviiria kahdesti vuorokaudessa tai 300 mg tsidovudiinia kahdesti vuorokaudessa, kummatkin yhdistelmässä, jossa oli muina lääkkeinä 150 mg lamivudiinia kahdesti vuorokaudessa ja 600 mg efavirentsiä kerran vuorokaudessa. Kaksoissokkoutettu hoito kesti vähintään 48 viikkoa. Intent-to-treat (ITT) -ryhmässä 70 % abakaviiriryhmän potilaista ja 69 % tsidovudiiniryhmän potilaista saavutti virologisen vasteen ≤ 50 HIV-1 -RNA-kopiota/ml plasmassa viikkoon 48 mennessä (ryhmien välinen ero: 0,8, 95 % luottamusväli -6,3, 7,9). Toteutuneen hoidon analyysissä hoitoryhmien välinen ero oli selvempi: 88 % potilaista abakaviiriryhmässä ja 95 % potilaista tsidovudiiniryhmässä (ryhmien välinen ero: -6,8, 95 % luottamusväli -11,8, 1,7). Molempien analyysien perusteella voidaan kuitenkin päätellä, että hoitoryhmien hoitovasteissa ei ollut eroa (non-inferiority).

ACTG5095 oli satunnaistettu (1:1:1) plasebokontrolloitu kaksoissokkotutkimus, johon osallistui 1 147 HIV-1 -infektoitunutta aikuista, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviraalilääkitystä. Tutkimuksessa verrattiin kolmea lääkeyhdistelmää: tsidovudiini (ZDV), lamivudiini (3TC), abakaviiri (ABC), efavirentsi (EFV) vs. ZDV/3TC/EFV vs. ZDV/3TC/ABC. 32 viikon (mediaani) seurannan jälkeen kolmoishoito, johon sisältyi kolme nukleosidia ZDV/3TC/ABC osoittautui virologisesti huonommaksi kuin tutkimuksen kaksi muuta lääkeyhdistelmää riippumatta alkutilanteen viruskuormasta ($<$ tai $> 100\,000$ kopiota/ml). 26 %:lla ZDV/3TC/ABC-ryhmän potilaista, 16 %:lla ZDV/3TC/EFV-ryhmän potilaista ja 13 %:lla neljän lääkkeen ryhmästä hoidon katsottiin epäonnistuneen virologisesti (HIV RNA > 200 kopiota/ml). Viikon 48 kohdalla niiden potilaiden osuus, joilla HIV RNA:ta oli < 50 kopiota/ml oli 63 % ZDV/3TC/ABC-ryhmässä, 80 % ZDV/3TC/EFV-ryhmässä ja 86 % ZDV/3TC/ABC/EFV-ryhmässä. Tutkimuksen turvallisuutta valvova työryhmä keskeytti tutkimuksen ZDV/3TC/ABC-haaran osalta tässä vaiheessa, koska tässä ryhmässä hoito epäonnistui virologisesti suuremmalla osuudella potilaista kuin muissa ryhmissä.

Muita tutkimusryhmiä jatkettiin sokkoutettuna. 144 viikon (mediaani) seurannan jälkeen 25 %:lla ZDV/3TC/ABC/EFV-ryhmän potilaista ja 26 %:lla ZDV/3TC/EFV-ryhmän potilailla hoidon katsottiin epäonnistuneen virologisesti. Näiden kahden ryhmän välillä ei ollut merkittävää eroa ajassa, jonka kuluttua todettiin ensimmäinen virologinen epäonnistuminen ($p = 0,73$, log-rank -testi). Tässä tutkimuksessa ABC:n lisääminen ZDV/3TC/EFV-yhdistelmään ei lisännyt hoidon tehoa merkitsevästi.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Hoidon virologinen epäonnistuminen (HIV RNA > 200 kopiota/ml)	32 viikkoa	26 %	16 %	13 %
	144 viikkoa	-	26 %	25 %
Hoidon virologinen onnistuminen viikon 48 kohdalla HIV RNA < 50 kopiota/ml		63 %	80 %	86 %

- *Aikuispotilaat, jotka ovat aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä*

Aikuispotilailla, jotka olivat aikaisemmin saaneet jonkin verran antiretroviruslääkitystä, abakaviirin lisääminen yhdistelmään sai aikaan vaatimattoman hyödyn viruskuorman alenemisessa (mediaani muutos 0,44 log₁₀ kopiota/ml 16 viikon hoidon jälkeen).

Potilailla, jotka ovat saaneet paljon nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymineestäjiä, abakaviirin teho on hyvin heikko. Abakaviirin lisäämisestä yhdistelmähoitoon saatava hyöty riippuu aikaisemman hoidon laadusta ja kestosta, koska näiden seurauksena potilaalle on voinut kehittyä HIV-1 -variantteja, jotka ovat ristiresistenttejä abakaviirille.

Kerran vuorokaudessa (600 mg) annostelu:

- *Aikuispotilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä*

Abakaviirin annostelua kerran vuorokaudessa tukee 48 viikon kontrolloitu kaksoissokkomonikeskustutkimus (CNA30021), johon osallistui 770 HIV-infektoitunutta aikuista, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä. Potilaat olivat pääosin oireettomia HIV-infektoituneita - Centre for Disease Control and Prevention (CDC) luokka A. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 600 mg abakaviiria kerran vuorokaudessa tai 300 mg abakaviiria kahdesti vuorokaudessa yhdistelmänä kerran vuorokaudessa annostellun efavirensin ja lamivudiinin kanssa. Molemmilla hoitomalleilla saavutettiin samanlaiset kliiniset tulokset (hoitojen ero -1,7 ; 95 % luottamusvälillä -8,4, 4,9). Tuloksista voidaan päätellä, että 95 % luottamusvälillä todellinen ero ei ole suurempi kuin 8,4 % kahdesti vuorokaudessa annostelun eduksi. Mahdollinen ero on riittävän pieni, jotta voidaan päätellä, että abakaviiri kerran vuorokaudessa annosteltuna ei ole teholtaan huonompi (non-inferiority) kuin abakaviiri kahdesti vuorokaudessa annosteltuna.

Sekä kerran vuorokaudessa annostelun että kahdesti vuorokaudessa annostelun ryhmissä oli pieni, samansuuruinen määrä potilaita, joilla hoito epäonnistui virologisesti (> 50 kopiota/ml) (10 % ja 8 %). Pienen otosryhmän genotyypinäytteiden analyysissä NRTI-lääkitykseen liittyviä mutaatioita näytti olevan hieman enemmän abakaviirin kerran vuorokaudessa annostelun ryhmässä kuin kahdesti vuorokaudessa annostelun ryhmässä. Lopullisia johtopäätöksiä ei voida tehdä, koska tutkimuksesta saatua tietoa on vain vähän. Pitkäaikaistiedot abakaviirin käytöstä kerran vuorokaudessa annosteltuna (yli 48 viikon ajalta) ovat toistaiseksi rajallisia

- *Aikuispotilaat, jotka ovat aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä*

Tutkimuksessa CAL30001 182 aikaisemmin antiretroviraalista lääkitystä saanutta potilasta, joilla hoito oli epäonnistunut virologisesti, satunnaistettiin saamaan joko abakaviiri/lamivudiiniyhdistelmätabletti kerran vuorokaudessa tai 300 mg abakaviiria kahdesti vuorokaudessa ja 300 mg lamivudiinia kerran vuorokaudessa, molemmat yhdessä tenofoviirin ja proteaasi-inhibiittorin tai ei-nukleosidisen

käänteiskopioijaentsyymineistäjän kanssa 48 viikon ajan. Tulokset osoittavat, että yhdistelmätablettiryhmä ei ollut huonompi kuin ryhmä, joka sai abakaviiria kahdesti vuorokaudessa: HIV-1 -RNA:n määrät pienenevät yhtä paljon mitattuna keskimääräisellä AUC:llä, josta on vähennetty alkutilanteen arvo (AAUCMB, $-1,65 \log_{10}$ kopiota/ml ja $1,83 \log_{10}$ kopiota/ml, 95 % luottamusväli $-0,13, 0,38$). Myös niiden potilaiden osuus, joilla oli HIV-1 -RNA:ta < 50 kopiota/ml (50 % vs. 47 %) ja < 400 kopiota/ml (54 % vs. 57 %) oli samanlainen molemmissa ryhmissä (ITT populaatio). Koska tässä tutkimuksessa olevat potilaat olivat saaneet vain jonkin verran aikaisempaa antiretroviruslääkitystä ja eri hoitoryhmien välillä oli eroja potilaiden alkutilanteen viruskuormassa, tutkimustuloksia on tulkittava varoen.

Tutkimuksessa ESS30008 260 potilasta, joilla virustuotanto pysyi hallinnassa ensilinjan hoitoyhdistelmällä, jossa oli 300 mg abakaviiria ja 150 mg lamivudiinia, molemmat kahdesti vuorokaudessa annosteltuna yhdessä proteaasi-inhibiittorin tai NNRTI:n kanssa, satunnaistettiin jatkamaan tällä annostelulla tai vaihtamaan abakaviiri/lamivudiiniyhdistelmätablettiin ja proteaasi-inhibiittoriin tai NNRTI:in 48 viikon ajaksi. Tulokset osoittavat, että yhdistelmätablettiryhmällä oli samanlainen virologinen vaste (non-inferior) kuin abakaviiri- ja lamivudiiniryhmällä, niiden potilaiden osuuden mukaan, joilla HIV-1 -RNA oli < 50 kopiota/ml (90 % ja 85 %; 95 % luottamusväli $-2,7, 13,5$).

Täydentävää tietoa:

Ziagenin turvallisuutta ja tehoa monien eri lääkeyhdistelmien osana ei ole vielä selvitetty täysin (erityisesti yhdistelmänä ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymineistäjän kanssa).

Abakaviiri penetroituu selkäydinnesteeseen (ks. kohta 5.2), ja sen on osoitettu vähentävän HIV-1-RNA:n määrää selkäydinnesteessä. Sillä ei kuitenkaan ollut vaikutusta neuropsykologiseen käyttäytymiseen, kun sitä annettiin potilaille, joilla on AIDS-dementiaoireyhtymä.

Pediatriset potilaat:

Satunnaistettu hoito-ohjelmien vertailu sisältäen kerran vuorokaudessa vs. kahdesti vuorokaudessa annostellun abakaviirin ja lamivudiinin tehtiin pediatria HIV-potilaita tutkineen satunnaistetun, kontrolloidun monikeskustutkimuksen yhteydessä. 1 206 kolmen kuukauden -17 vuoden ikäistä pediatria potilasta osallistui ARROW – tutkimukseen (COL105677). Heitä lääkittiin Maailman Terveysjärjestön (World Health Organization WHO) hoito-ohjeen painoryhmittäin annettujen annossuositusten mukaisesti (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Saatuaan abakaviiria ja lamivudiinia kahdesti vuorokaudessa 36 viikon ajan, 669 soveltuvaa tutkittavaa satunnaistettiin joko jatkamaan kahdesti vuorokaudessa hoito-ohjelmaa tai siirtymään abakaviirin ja lamivudiinin annosteluun kerran vuorokaudessa ainakin 96 viikon ajaksi. On huomioitava, että tästä tutkimuksesta ei ollut saatavilla klinisiä tietoja alle yksivuotiaista lapsista. Tutkimuksen tulokset on esitetty yhteenvetona alla olevassa taulukossa:

Virologinen vaste, plasman HIV-1 RNA alle 80 kopiota/ml viikolla 48 ja viikolla 96, ARROW – tutkimuksen satunnaistaminen kerran vuorokaudessa vs. kahdesti vuorokaudessa abakaviiri + lamivudiini (havainnoiva analyysi)

	kahdesti vuorokaudessa N (%)	kerran vuorokaudessa N (%)
viikko 0 (≥ 36 viikon hoitjakson jälkeen)		
Plasman HIV-1 RNA < 80 kopiota/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Ero riskissä (kerran vrk:ssa – kahdesti vrk:ssa)	$-4,8$ % (95 % CI $[-11,5$ % ; $+1,9$ %]), $p=0,16$	
viikko 48		

Plasman HIV-1 RNA < 80 kopiota/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Ero riskissä (kerran vrk:ssa – kahdesti vrk:ssa)	-1,6 % (95 % CI [-8,4 % ; +5,2 %]), p=0,65	
viikko 96		
Plasman HIV-1 RNA < 80 kopiota/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Ero riskissä (kerran vrk:ssa – kahdesti vrk:ssa)	-2,3 % (95 % CI [-9,3 % ; +4,7 %]), p=0,52	

Abakaviiri+lamivudiinia kerran vuorokaudessa saanut ryhmä ei ollut huonompi (non-inferior) verrattuna kahdesti vuorokaudessa lääkkeitä saaneeseen ryhmään ensisijaisen päätetapahtuman 80 kopiota/ml viikon 48 kohdalla eikä viikon 96 kohdalla (toissijainen päätetapahtuma) etukäteen määritellyn marginaalin – 12 % mukaan eikä myöskään minkään muun tutkitun kynnyksen mukaan (< 200 kopiota/ml, < 400 kopiota/ml, < 1 000 kopiota/ml), jotka kaikki olivat reilusti tämän marginaalin rajoissa. Alaryhmien heterogeenisyysanalyysit kerran vuorokaudessa vs. kahdesti vuorokaudessa annosteltujen ryhmien välillä eivät viitanneet sukupuolen, iän tai viruskuorman vaikutukseen satunnaistuksessa. Analyysimenetelmästä riippumatta lopputulokset tukivat vertailukelpoisuutta (non-inferiority).

Toisessa tutkimuksessa, jossa vertailtiin avoimia NRTI-yhdistelmiä (ilman tai yhdessä sokkoutetun nelfinaviirin kanssa) lapsilla, suuremmalla osalla abkaviirin ja lamivudiinin yhdistelmällä hoidetuista (71 %) tai abakaviirin ja tsidovudiinin yhdistelmällä hoidetuista (60 %) HIV-1 RNA oli < 400 kopiota/ml viikolla 48 verrattuna lamivudiinin ja tsodivudiinin yhdistelmällä hoidettuihin (47 %) [p=0,09, hoitoaikkeen mukainen analyysi]. Samoin, suuremmalla osalla abakaviiria sisältäneitä yhdistelmiä saaneista lapsista oli HIV-1 RNA ≤ 50 kopiota/ml viikolla 48 (53 %, 42 % ja 28 % vastaavasti, p=0,07).

Farmakokineettisessä tutkimuksessa (PENTA 15) neljä alle 12 kuukauden ikäistä tutkittavaa, joiden sairaus oli virologisesti hallinnassa, siirtyi kahdesti vuorokaudessa annostellusta abakaviiri+lamivudiini oraaliuoksesta kerran vuorokaudessa annosteluun. Kolmella tutkittavalla virustaso oli mittaamattomissa ja yhden tutkittavan plasman HIV-RNA oli 900 kopiota/ml viikon 48 kohdalla. Tutkittavilla ei havaittu turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu abakaviiri imeytyy nopeasti ja hyvin. Oraalisen abakaviirin absoluuttinen hyötyosuus aikuisilla on noin 83 %. Oraalisen annon jälkeen keskimääräinen aika (t_{max}) huippupitoisuuksien saavuttamiseen seerumissa on noin 1,5 tuntia (tabletti) ja 1,0 tuntia (oraaliliuos). Terapeuttisella annostuksella 300 mg kahdesti vuorokaudessa abakaviirin keskimääräinen (CV) vakaan tilan C_{max} on noin 3,00 µg/ml (30 %) ja C_{min} noin 0,01 µg/ml (99 %). Keskimääräinen (CV) AUC 12 tunnin annosvälin ajan oli 6,02 µg·h/ml (29 %), mikä vastaa päivittäistä AUC-arvoa noin 12,0 µg·h/ml. Oraaliuoksen C_{max} on hieman korkeampi kuin tablettien. 600 mg:n abakaviiritablettiannoksen jälkeen mitattu keskimääräinen (CV) C_{max} oli noin 4,26 µg/ml (28 %) ja keskimääräinen (CV) AUC_{∞} oli 11,95 µg·h/ml (21 %).

Ruoka hidasti imeytymistä ja laski C_{max} -arvoa, mutta sillä ei ollut vaikutusta kokonaispitoisuuksiin plasmassa (AUC:hen perustuen). Näin ollen Ziagen voidaan ottaa ruoan kera tai ilman.

Lääkkeen ottamisella murskattuna pieneen määrään puolikiinteää ruokaa tai nestettä ei oleteta olevan vaikutusta farmaseuttiseen laatuun. Siten sen ei myöskään odoteta muuttavan kliinistä tehoa. Tämä

johtopäätös perustuu fysikaalis-kemialliseen ja farmakokineettiseen tietoon ja edellyttää, että potilas murskaa ja sekoittaa tablettin 100 %:sti ja nielee lääkkeen välittömästi.

Jakautuminen

Laskimonsisäisesti annetun abakaviirin jakaantumistilavuus oli noin 0,8 l/kg, mikä osoittaa, että abakaviiri kulkeutuu hyvin kudoksiin.

Tutkimukset HIV-infektoituneilla potilailla ovat osoittaneet, että abakaviiri kulkeutuu hyvin selkäydinnesteeseen. Selkäydinnesteen ja plasman AUC suhde on välillä 30–44%. Huippupitoisuuden arvot ovat 9-kertaisia verrattuna abakaviirin IC₅₀:een, joka on 0,08 µg/ml tai 0,26 µM, kun abakaviiria annetaan 600 mg kahdesti vuorokaudessa.

In vitro tutkimukset abakaviirin sitoutumisesta plasman proteiineihin osoittavat, että hoitopitoisuuksilla se sitoutuu vain vähän tai kohtalaisesti (noin 49 %:sti) ihmisen plasman proteiineihin. Tämän vuoksi plasman proteiinien sitoutumispaikoista syrjäytymiseen liittyvät interaktiot muiden lääkkeiden kanssa ovat epätodennäköisiä.

Biotransformaatio

Abakaviiri metaboloituu ensi sijassa maksassa. Noin 2 % otetusta annoksesta erittyy munuaisten kautta muuttumattomana. Tärkeimmät metaboliareitit ihmisessä ovat alkoholidehydrogenaasi ja glukuronisoituminen 5-karboksyylilihapoksi ja 5'-glukuronidiksi, joiden osuus on noin 66 % otetusta annoksesta. Metaboliitit erittyvät virtsaan.

Eliminaatio

Abakaviirin keskimääräinen puoliintumisaika on 1,5 tuntia. Toistuva annostelu 300 mg kahdesti vuorokaudessa ei aiheuta merkittävää abakaviirin kumuloitumista. Abakaviiri eliminoituu metaboloitumalla ensin maksassa ja metaboliitit erittyvät pääosin virtsaan. Noin 83 % otetusta abakaviiriannoksesta esiintyy virtsassa joko metaboliitteina tai muuttumattomana abakaviirina. Loppu eliminoituu ulosteeseen.

Solunsisäinen farmakokinetiikka

Tutkimuksessa, johon osallistui 20 HIV-potilasta, jotka saivat 300 mg abakaviiria kahdesti vuorokaudessa, joista vain yksi 300 mg annos otettiin ennen 24 tunnin näytteenottoaikaa, karboviiri-TP:n solunsisäinen vakaan tilan terminaalisen puoliintumisaajan geometrinen keskiarvo oli 20,6 tuntia, kun abakaviirin puoliintumisaajan plasmassa geometrinen keskiarvo oli tässä tutkimuksessa 2,6 tuntia. 27 HIV-infektoitunutta potilasta käsittävässä crossover-tutkimuksessa solunsisäiset karboviiri-TP-altistukset olivat korkeampia annosteltaessa abakaviiria 600 mg kerran vuorokaudessa (AUC_{24,ss} + 32 %, C_{max24,ss} + 99 % ja C_{trough} + 18 %) kuin annostuksella 300 mg kahdesti vuorokaudessa. Kaiken kaikkiaan nämä tiedot tukevat abakaviirin käyttöä annostuksella 600 mg kerran vuorokaudessa HIV-infektion hoitoon. Lisäksi, kerran vuorokaudessa annostellun abakaviirin teho ja turvallisuus on osoitettu kliinisessä tutkimuksessa (CNA30021 – ks. kohta 5.1 Kliininen kokemus).

Erityispotilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Abakaviiri metaboloituu pääosin maksassa. Abakaviirin farmakokinetiikkaa on tutkittu potilailla, joiden maksan toiminta on lievästi heikentynyt (Child-Pugh pistemäärä 5–6) ja jotka saivat 600 mg kerta-annoksen, keskimääräinen AUC-arvo oli 24,1 (vaihteluväli 10,4–54,8) µg.h/ml. Tutkimustulosten mukaan abakaviirin AUC oli keskimäärin (90 % CI) 1,89-kertainen [1,32; 2,70] ja eliminaation puoliintumisaika 1,58-kertainen [1,22; 2,04]. Koska abakaviiri-altistus vaihtelee huomattavasti potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, ei voida antaa ehdottomia suosituksia siitä, miten annosta olisi pienennettävä näille potilaille. Abakaviiria ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoiminta

Abakaviiri metaboloituu pääosin maksassa. Noin 2 % abakaviirista erittyy muuttumattomana virtsaan. Abakaviirin farmakokinetiikka potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaistauti, on samanlainen kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Annosta ei sen vuoksi tarvitse muuttaa potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Rajoitetun kokemuksen perusteella Ziagenin käyttöä tulee välttää potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaistauti.

Pediatriset potilaat

Lapsilla tehtyjen kliinisten tutkimusten mukaan abakaviiri imeytyy nopeasti ja hyvin, kun sitä annetaan lapsille oraaliuoksena tai tablettina. On osoitettu, että molemmilla annosmuodoilla saavutetaan sama abakaviirialtistus plasmassa, kun niitä annetaan samalla annoksella.

Abakaviirioraaliuosta annossuositusten mukaan saaneiden lasten abakaviirialtistus plasmassa on samankaltainen kuin aikuisilla. Suun kautta annossuositusten mukaan tabletteja saaneilla lapsilla abakaviirialtistus plasmassa on korkeampi kuin oraaliuosta saaneilla lapsilla, koska annos mg/kg on tabletteja annosteltaessa korkeampi kuin oraaliuoksella.

Ziagenin käyttöä alle 3 kuukauden ikäisille lapsille ei voida suositella, koska tästä ei ole riittävästi turvallisuutta koskevaa tietoa. Rajalliset saatavilla olevat tiedot osoittavat, että 2 mg/kg annos oraaliuosta alle 30 vuorokauden ikäisillä vastasyntyneillä saa aikaan samanlaiset tai suuremmat AUC-arvot kuin 8 mg/kg annos oraaliuosta vanhemmilla lapsilla.

Farmakokineettiset tiedot saatiin kolmesta farmakokineettisestä tutkimuksesta (PENTA 13, PENTA 15 ja ARROW PK – alatutkimus), joihin osallistui alle 12-vuotiaita lapsia. Tiedot on esitetty alla olevassa taulukossa:

Yhteenveto abakaviirin vakaan tilan AUC (0-24) (µg.h/ml) plasmassa sekä kerran ja kahdesti vuorokaudessa suun kautta annostelun tilastollisesta vertailusta tutkimusten välillä

Tutkimus	Ikäryhmä	Abakaviiri 16 mg/kg kerran vrk:ssa Geometrinen keskiarvo (95 % CI)	Abakaviiri 8 mg/kg kahdesti vrk:ssa Geometrinen keskiarvo (95 % CI)	Kerran vs. kahdesti vrk:ssa vertailu GLS keskimääräinen suhde (90 % CI)
ARROW PK – alatutkimus Osa 1	3-12 vuotta (N=36)	15,3 (13,3–17,5)	15,6 (13,7–17,8)	0,98 (0,89; 1,08)
PENTA 13	2-12 vuotta (N=14)	13,4 (11,8–15,2)	9,91 (8,3–11,9)	1,35 (1,19–1,54)
PENTA 15	3-36 kuukautta (N=18)	11,6 (9,89–13,5)	10,9 (8,9–13,2)	1,07 (0,92–1,23)

Tutkimuksessa PENTA 15, abakaviirin AUC(0-24) geometrinen keskiarvo plasmassa (95 % CI) neljällä alle 12 kuukauden ikäisellä tutkittavalla, jotka vaihtavat kahdesti vuorokaudessa annostelusta kerran vuorokaudessa annosteluun (ks. kohta 5.1), on 15,9 (8,86; 28,5) µg.h/ml kerran vuorokaudessa annostelulla ja 12,7 (6,52; 24,6) µg.h/ml kahdesti vuorokaudessa annostelulla.

Iäkkäät

Abakaviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Abakaviiri ei ollut mutageeninen bakteeritesteissä, mutta se oli aktiivinen *in vitro* ihmisen lymfosyyteillä tehdyssä kromosomipoikkeamatestissä, hiiren lymfomatestissä ja *in vivo* mikronukleustestissä. Tämä on yhtäpitävää sen kanssa mitä tiedetään muiden nukleosidianalogien vaikutuksista. Näiden tulosten mukaan on jossain määrin mahdollista, että korkeat pitoisuudet abakaviiria saattavat aiheuttaa kromosomivaurioita sekä *in vitro* että *in vivo*.

Hiirillä ja rotilla tehdyt, suun kautta annosteltua abakaviiria koskevat karsinogeenisuustutkimukset osoittivat malignien ja ei-malignien kasvainten ilmaantuvuuden lisääntymistä. Maligneja kasvaimia oli molempien eläinlajien urosten esinahkarauhasessa ja naaraiden häpykielirauhasessa sekä kilpirauhasessa urosrotilla, naarasrottien maksassa, virtsarakossa, imusolmukkeissa ja ihonalaisessa kerroksessa.

Suurin osa näistä kasvaimista oli korkeinta abakaviiriannosta saaneilla hiirillä (330 mg/kg/vrk) ja rotilla (600 mg/kg/vrk). Poikkeuksena oli esinahkarauhasen kasvain, jota esiintyi hiirillä annoksella 110 mg/kg/vrk. Systemiset altistukset, joilla hiirissä ja rotissa ei esiintynyt kasvaimia, olivat 3- ja 7-kertaisia verrattuna ihmisten systeemiseen altistukseen hoidon aikana. Vaikka abakaviirin karsinogeenisuutta ihmisille ei tiedetä, nämä tiedot viittaavat siihen, että karsinogeenisuusriski ihmisille on pienempi kuin mahdollinen kliininen hyöty.

Prekliinisissä toksikologisissa tutkimuksissa abakaviirin havaittiin lisäävän rottien ja apinoiden maksan painoa. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä. Kliinisistä tutkimuksista saatu tieto ei viittaa siihen, että abakaviiri olisi maksatoksinen. Abakaviirin ei myöskään ole havaittu indusoivan omaa metaboliaansa eikä muiden maksan kautta metaboloituvien lääkkeiden metaboliaa ihmisellä.

Hiiren ja rotan sydämissä havaittiin lievää lihasrappeumaa kahden vuoden abakaviiriannostuksen jälkeen. Systemiset altistukset olivat 7–24-kertaisia verrattuna odotettuihin altistuksiin ihmisellä. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa on havaittu alkio- ja sikiötoksisuutta rotilla, mutta ei kaniineilla. Havaittuja vaikutuksia olivat sikiön alentunut paino, sikiön turvotus, luustomuutosten ja -epämuodostumien lisääntyminen, varhaisten sikiökuolemien ja kuolleena syntyneiden määrien lisääntyminen. Tämän alkio/sikiötoksisuuden perusteella abakaviirin teratogeenisuudesta ei voida tehdä johtopäätöksiä.

Rotilla tehty hedelmällisyystutkimus osoitti, että abakaviirilla ei ollut vaikutusta uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

mikrokiteinen selluloosa
natriumtärkkelysglykolaatti
magnesiumstearaatti
vedetön kolloidinen piidioksidi

Kalvopäällys:

triasetiini
hypromelloosi
titaanidioksidi
polysorbaatti 80
rautaoksidi (keltainen väriaine)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C:ssa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

60 tabletin lapsiturvallinen läpipainopakkaus (polyvinylikloridi/alumiini/paperi).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/99/112/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8. heinäkuuta 1999
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.3.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ziagen 20 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml oraaliliuosta sisältää 20 mg abakaviiria (sulfaattina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

sorbitoli (E420) 340 mg/ml
metyyli parahydroksibentsoaatti (E218) 1,5 mg/ml
propyyli parahydroksibentsoaatti (E216) 0,18 mg/ml
propyleeniglykoli (E1520) 50 mg/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Oraaliliuos on kirkas tai melkein kirkas kellertävä vesiliuos, jonka väri saattaa muuttua ruskeaksi ajan myötä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ziagen on indikoitu käytettäväksi yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa HIV-infektion hoitoon aikuisille, nuorille ja lapsille (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Ziagen-hoidon hyödyt on osoitettu pääasiassa tutkimuksissa, joissa aikuispotilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä ovat saaneet Ziagenia kahdesti vuorokaudessa osana yhdistelmähoitoa (ks. kohta 5.1).

Ennen kuin hoito abakaviirilla aloitetaan, on tehtävä HLA-B*5701-alleelitestaus kaikille HIV-potilaille riippumatta etnisestä taustasta (ks. kohta 4.4). Abakaviiria ei pidä käyttää potilaille, joiden tiedetään kantavan HLA-B*5701-alleelia.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Ziagen voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman.

Ziagen on saatavilla myös tabletteina.

Aikuiset, nuoret ja lapset (vähintään 25 kg painavat):

Suosittelut Ziagen -annos on 600 mg (30 ml) vuorokaudessa, joko 300 mg (15 ml) kahdesti vuorokaudessa tai 600 mg (30 ml) kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Lapset (alle 25 kg painavat):

Lapset yhdestä ikävuodesta alkaen: Suositeltu annos on 8 mg/kg kahdesti vuorokaudessa, tai 16 mg/kg kerran vuorokaudessa, korkeintaan yhteensä 600 mg (30 ml) vuorokaudessa.

Lapset 3 kuukaudesta yhteen ikävuoteen: Suositeltu annos on 8 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Jos annostelu kahdesti vuorokaudessa ei ole mahdollinen, voitaisiin harkita kerran vuorokaudessa annostelua (16 mg/kg/vrk). On huomioitava, että tiedot kerran vuorokaudessa annostelusta tälle ikäryhmälle ovat hyvin vähäiset (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Alle 3 kuukauden ikäiset lapset: käytöstä alle kolmen kuukauden ikäisille lapsille on rajoitetusti kokemusta (ks. kohta 5.2).

Potilaiden, jotka vaihtavat kahdesti vuorokaudessa annostelusta kerran vuorokaudessa annosteluun, on otettava suositeltu kerran vuorokaudessa annosteltava annos (kuten yllä on kuvattu) noin 12 tuntia viimeisen kahdesti vuorokaudessa annostellun annoksen jälkeen ja sitten jatkettava suositellun kerran vuorokaudessa annosteltavan annoksen ottamista (kuten yllä on kuvattu) noin 24 tunnin välein. Jos palataan kahdesti vuorokaudessa annosteluun, potilaiden on otettava suositeltu kahdesti vuorokaudessa annosteltava annos noin 24 tunnin kuluttua viimeisen kerran vuorokaudessa annosteltavan annoksen jälkeen.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Ziagen-annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten toiminnan häiriöitä. Ziagenia ei kuitenkaan suositella potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaistauti (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Abakaviiri metaboloituu pääasiassa maksassa. Ehdottomia annossuosituksia ei voida antaa potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh pistemäärä 5–6). Potilaista, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole kliinistä tietoa ja sen vuoksi abakaviirin käyttöä ei suositella, ellei sitä katsota välttämättömäksi. Jos abakaviiria annetaan potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, heitä on seurattava tarkoin mukaan lukien abakaviiripitoisuuksien seuranta plasmasta, jos mahdollista (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät

Toistaiseksi ei ole farmakokineettistä tietoa yli 65-vuotiaista potilaista.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys abakaviirille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Ks. kohdat 4.4 ja 4.8.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot (ks. myös kohta 4.8.):

Abakaviirin käyttöön liittyy yliherkkyysreaktioiden riski (ks. kohta 4.8), johon liittyy kuumetta ja/tai ihottumaa, sekä muita oireita, jotka viittaavat monia elimiä/elinjärjestelmiä koskeviin vaikutuksiin. Abakaviirin yhteydessä on todettu yliherkkyysreaktioita, joista jotkin ovat olleet hengenvaarallisia ja harvinaisissa tapauksissa johtaneet kuolemaan, ellei niitä ole hoidettu asianmukaisesti.

Abakaviirin aiheuttamien yliherkkyysreaktioiden riski on korkea potilailla, joilla on todettu HLA-B*5701-alleeli. Kuitenkin abakaviirin aiheuttamia yliherkkyysreaktioita on raportoitu pienemmällä frekvenssillä myös potilailla, joilla ei ole tätä alleelia.

Siksi seuraavia ohjeita tulee aina noudattaa:

- HLA-B*5701 status on aina dokumentoitava ennen hoidon aloittamista.

- Ziagen-hoitoa ei saa koskaan aloittaa potilaille, joilla on todettu HLA-B*5701-alleeli eikä potilaille, joilla ei ole HLA-B*5701-alleelia ja joilla on ollut epäilty yliherkkyyssreaktio aiemman abakaviiria sisältäneen hoidon aikana (esim. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- **Ziagen-hoito on lopetettava välittömästi**, vaikka potilaalla ei olisi HLA-B*5701 alleelia, jos epäillään yliherkkyyssreaktiota. Viivästys Ziagen-hoidon lopettamisessa yliherkkyyden puhjettua saattaa johtaa hengenvaaralliseen reaktioon.
- Jos Ziagen-hoito on lopetettu epäillyn yliherkkyyssreaktion vuoksi, **hoitoa Ziagen-valmisteella tai millään muulla lääkevalmisteella, joka sisältää abakaviiria** (esim. Kivexa, Trizivir, Triumeq) **ei saa koskaan aloittaa uudelleen**.
- Jos hoito abakaviiria sisältävillä valmisteilla aloitetaan uudelleen epäillyn abakaviirin aiheuttaman yliherkkyyssreaktion jälkeen, oireet voivat palata nopeasti, muutamassa tunnissa. Yliherkkyyssreaktio on uusiutuessaan yleensä vaikeampi kuin ensimmäisellä kerralla ja siihen voi liittyä hengenvaarallinen verenpaineen lasku ja kuolema.
- Epäillyn yliherkkyyssreaktion saaneita potilaita kehoitetaan hävittämään käyttämätön Ziagen-oraalisuspensio, jotta vältetään abakaviirin käytön uudelleenaloittaminen.

Abakaviiriyliherkkyyssreaktioiden kliininen kuvaus

Abakaviiriin liittyviä yliherkkyyssreaktioita on tutkittu laajasti kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Oireet ilmaantuivat yleensä ensimmäisten kuuden viikon aikana (puhkeamisen mediaaniaika 11 päivää) abakaviirihoidon aloittamisesta, **mutta tällaisia reaktioita saattaa ilmetä milloin tahansa hoidon aikana**.

Lähes kaikissa abakaviirin aiheuttamissa yliherkkyyssreaktioissa ilmenee kuumetta ja/tai ihottumaa. Kohdassa 4.8 (Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus) on kuvattu yksityiskohtaisesti muita abakaviiriin liittyvien yliherkkyyssreaktioiden yhteydessä todettuja oireita ja merkkejä, mukaan lukien hengitys- ja ruuansulatuskanavan oireita. On tärkeä huomata, että näiden oireiden perusteella **yliherkkyyssreaktio voidaan diagnosoida väärin hengitystiesairaudeksi (pneumonia, bronkiitti, faryngiitti) tai gastroenteriitiksi**.

Yliherkkyyssreaktioon liittyvät oireet pahenevat, jos hoitoa jatketaan, ja ne voivat olla henkeä uhkaavia. Oireet menevät yleensä ohi, kun abakaviirihoito lopetetaan.

Harvoin potilaat, jotka ovat lopettaneet abakaviirihoidon muusta syystä kuin yliherkkyyssreaktion oireiden takia, ovat myös saaneet henkeä uhkaavan reaktion muutamassa tunnissa abakaviirihoidon uudelleenaloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.8 Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus). Abakaviirihoidon uudelleenaloittaminen tällaisille potilaille on tehtävä paikassa, jossa on helposti saatavilla lääketieteellistä apua (ks. kohta 4.8).

Mitokondrioiden toimintahäiriöt *in utero* -altistuksen jälkeen

Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimmän käytettäessä stavudiinia, didanosinia ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä; nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoito-ohjelmia. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat olleet usein ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös) on raportoitu harvoin. Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko tällaiset neurologiset häiriöt pysyviä vai ohimeneviä. Nämä havainnot on huomioitava kaikkien sellaisten nukleos(t)idianalogeille *in utero* altistuneiden lasten kohdalla, joilla ilmenee vaikeita kliinisiä (erityisesti neurologisia) löydöksiä,

joiden syy on tuntematon. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin käyttää antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville naisille äidistä lapsen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Pankreatiitti

Pankreatiittia on raportoitu, mutta syy-yhteys abakaviirihoitoon on epävarma.

Kolmen NRTI:n yhdistelmä

Potilailla, joiden virusmäärä on suuri (> 100 000 kopiota/ml), kolmoisyhdistelmän abakaviiri, lamivudiini ja tsidovudiini käyttöä on harkittava erityisen tarkoin (ks. kohta 5.1.).

On raportoitu, että hoito on usein epäonnistunut virologisesti ja resistenssiä on kehittynyt alkuvaiheessa, kun abakaviiria on annosteltu yhdessä tenofoviiridisoproksiilifumaraatin ja lamivudiinin kanssa kerran vuorokaudessa.

Maksasairaus

Ziagenin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on merkittäviä taustalla olevia maksasairauksia. Ziagen-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2 ja 5.2).

Potilailla, joilla on hoitoa aloitettaessa maksan toimintahäiriö, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, on enemmän häiriöitä maksan toiminnassa antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aikana ja heitä tulisi seurata normaalin hoitokäytännön mukaisesti. Jos tällaisilla potilailla on merkkejä maksataudin pahenemisesta, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava.

Potilaat, joilla on samanaikainen krooninen hepatiitti B- tai C -virusinfektio

Potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B- tai C -infektio ja jotka saavat antiretroviraalisia yhdistelmähoitoja, on lisääntynyt riski saada vaikeita ja hengenvaarallisia maksahaittavaikutuksia. Jos potilas saa samanaikaisesti antiviraalista hoitoa hepatiitti B tai C -infektion hoitoon, ks. myös näiden tuotteiden valmisteyhteenvetoja.

Munuaisten toimintahäiriö

Ziagenia ei pidä antaa potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaistauti (ks. kohta 5.2).

Apuaineet

Ziagen oraaliliuos sisältää 340 mg/ml sorbitolia. Näin ollen suositeltu annos, 15 ml, sisältää noin 5 g sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä ottaa tätä lääkettä. Sorbitolilla voi olla lievä laksatiivinen vaikutus. Sorbitolin ravintoarvo on 2,6 kcal/g.

Ziagen oraaliliuos sisältää myös metyyliiparahydroksibentsoattia ja propyyliiparahydroksibentsoattia, jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annosyksikkö eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Ziagen oraaliliuos sisältää 50 mg/ml propyleeniglykolia. Annossuosituksen mukaisesti otettuna yksi 15 ml:n annos sisältää noin 750 mg propyleeniglykolia.

- Samanaikainen käyttö alkoholidehydrogenaasin substraattien, kuten etanolin, kanssa voi aiheuttaa haittavaikutuksia alle 5-vuotiaille lapsille.
- Propyleeniglykolin ei ole osoitettu aiheuttavan lisääntymis- tai kehitystoksisuutta eläimillä tai ihmisillä. Se saattaa kuitenkin päästä sikiöön ja sitä on löydetty maidosta. Tämän seurauksena propyleeniglykolin antamista raskaana oleville tai imettäville potilaille tulee harkita yksittäisen potilaan hyöty-riskiarvioinnin jälkeen.
- Potilaiden, joiden munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt, seuranta on tarpeen, koska propyleeniglykolista johtuvia haittatahtumia, kuten munuaisten vajaatoimintaa (akuutti tubulusnekroosi), akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja maksan toimintahäiriötä, on raportoitu.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latenti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii* aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu immuunireaktivaatioon liittyvinä; raportoiduissa puhkeamisajoissa on kuitenkin suurempaa vaihtelua, ja nämä tapahtumat voivat ilmetä monta kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen.

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikka taudin etiologian ajatellaan olevan monitekijäinen (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Opportunistiset infektiot

Ziagenia tai muita antiretrovirushoitoja saaville potilaille saattaa edelleen kehittyä opportunistisia infektioita ja muita HIV-infektion komplikaatioita. Sen vuoksi heidän tulisi pysyä sellaisen lääkärin tarkassa seurannassa, jolla on kokemusta näiden HIV:hen liittyvien infektioiden hoidossa.

Sydäninfarkti

Seurantatutkimukset ovat osoittaneet yhteyden sydäninfarktin ja abakaviirin käytön välillä. Tutkitut olivat pääosin potilaita, jotka olivat saaneet antiretroviraalista hoitoa aikaisemmin. Kliinisistä tutkimuksista saaduissa tiedoissa oli joitakin sydäninfarktitapauksia eikä tietojen perusteella voida sulkea pois sydäninfarktirikin pientä kasvua. Kaiken kaikkiaan seurantaryhmistä ja satunnaistetuista tutkimuksista saatu tieto on jonkin verran ristiriitaista, joten syy-yhteyttä abakaviirihoidon ja sydäninfarktirikin välillä ei voida vahvistaa eikä osoittaa vääräksi. Mahdolliselle riskin lisääntymiselle ei toistaiseksi tunneta biologista mekanismia. Kun Ziagenia määrätään potilaalle, on ryhdyttävä toimiin kaikkien vaikutettavissa olevien riskitekijöiden (esim. tupakointi, korkea verenpaine ja hyperlipidemia) minimoimiseksi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

P450-välitteiset interaktiot muiden lääkevalmisteiden kanssa eivät ole kovin todennäköisiä. In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että abakaviiri voi estää sytokromi P450 1A1:n (CYP1A1) toimintaa. P450:llä ei ole suurta merkitystä abakaviirin metaboliaalle ja abakaviirin kyky estää CYP3A4-välitteistä metaboliaa on rajallinen. On myös osoitettu in vitro, että abakaviiri ei estä CYP2C9 tai CYP2D6 entsyymejä kliinisessä käytössä olevilla pitoisuuksilla. Kliinisissä lääketutkimuksissa ei ole havaittu maksametabolian vilkastumista. Näin ollen interaktiot antiretroviraalisten proteaasi-inhibiittorien ja muiden tärkeimpien P450 entsyymien metaboloimien lääkkeiden kanssa eivät ole todennäköisiä. Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että abakaviirin, tsidovudiinin ja lamivudiinin välillä ei ole kliinisesti merkittäviä interaktioita.

Voimakkaat entsyymi-induktorit, kuten rifampisiini, fenobarbitaali ja fenytoiini voivat UDP-glukuronyylitransferaasiin vaikuttamalla jonkin verran pienentää abakaviiripitoisuuksia plasmassa.

Etanoli: Etanolin käyttäminen samanaikaisesti abakaviirin kanssa muuttaa abakaviirin metaboliaa siten, että AUC kasvaa noin 41 %. Näillä havainnoilla ei katsota olevan kliinistä merkitystä. Abakaviiri ei vaikuta etanolin metaboliaan.

Metadoni: Farmakokineettisessä tutkimuksessa 600 mg abakaviirin antaminen kahdesti vuorokaudessa yhdessä metadonin kanssa sai aikaan abakaviirin C_{max} -arvon alenemisen 35 %:lla ja pidensi sen saavuttamiseen kuluvaa aikaa yhdellä tunnilla, mutta AUC säilyi muuttumattomana. Näitä vaikutuksia abakaviirin farmakokinetiikkaan ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Tässä tutkimuksessa abakaviiri lisäsi metadonin systeemistä puhdistumaa 22 %:lla. Täten lääkkeitä metaboloivien entsyymien induktiota ei voida sulkea pois. Potilaita, jotka saavat metadonia ja abakaviiria samanaikaisesti on seurattava mahdollisten aliannostukseen viittaavien vieroitusoireiden havaitsemiseksi koska joissakin tapauksissa metadoniannos voidaan joutua titraamaan uudestaan.

Retinoidit: Retinoidiyhdisteet eliminoituvat alkoholidehydrogenaasin välityksellä. Interaktio abakaviirin kanssa on mahdollinen, mutta tätä ei ole tutkittu.

Riosiguaatti: Abakaviiri on CYP1A1-estäjä *in vitro*. Yhden riosiguaattiannoksen (0,5 mg) samanaikainen annostelu abakaviiri/dolutegraviir/lamivudiini -yhdistelmähoitoa (600mg/50mg/300mg kerran päivässä) saaville HIV-potilaille johti noin kolminkertaiseen riosiguaatin AUC(0-∞) -arvoon, kun sitä verrattiin historiallisiin, terveistä tutkittavista saatuihin AUC(0-∞) -arvoihin. Riosiguaattiannosta voidaan joutua pienentämään. Katso annostelusuositukset riosiguaatin valmisteyhteenvedosta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kun raskaana olevan naisen HIV-infektiota päätetään hoitaa antiretroviruslääkkeillä ja näin vähentää vertikaalisen tartunnan riskiä vastasyntyneelle, on otettava huomioon sekä eläinkokeista kertynyt tutkimustieto että kliininen kokemus raskaana olevien naisten hoidosta.

Eläinkokeissa toksisia vaikutuksia on nähty rotan alkioilla ja sikiöillä, mutta ei kaneilla (ks. kohta 5.3). Abakaviiri on todettu karsinogeeniseksi eläinmalleissa (ks. kohta 5.3). Näiden tietojen kliinistä merkitystä ihmiselle ei tunneta. On osoitettu, että abakaviiri ja/tai sen metaboliitit läpäisevät ihmisen istukan.

Yli 800:n ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen altistustapauksen ja yli 1000:n toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella tapahtuneen altistustapauksen aineistosta raskaana olevilla naisilla ei löytynyt merkkejä abakaviirin aiheuttamista epämuodostumista tai vaikutuksista sikiöön/vastasyntyneeseen. Tämän aineiston perusteella epämuodostumien riski on ihmisillä epätodennäköinen.

Mitokondrioiden toimintahäiriö

In vitro ja *in vivo* on osoitettu nukleosidi- ja nukleotidianalogien vaurioittavan mitokondrioita vaihtelevissa määrin. Mitokondrioiden toimintahäiriöitä on raportoitu HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille kohdussa tai syntymän jälkeen (ks. kohta 4.4).

Imetys

Abakaviiri ja sen metaboliitit erittyvät imettävien rottien maitoon. Abakaviiri erittyy myös ihmisen rintamaitoon. Abakaviirin turvallisuudesta alle kolmen kuukauden ikäisille lapsille ei ole tietoa. On suositeltavaa, että HIV-infektion saaneet naiset eivät imetä lapsiaan HIV-tartunnan välttämiseksi.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa todettiin, ettei abakaviirilla ole vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutusta autonajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

4.8 Haittavaikutukset

Monien raportoitujen vaikutusten osalta on epäselvää, liittyvätkö ne Ziagen-hoitoon, moniin muihin HIV-infektion hoitoon käytettyihin lääkkeisiin vai johtuvatko ne potilaan sairaudesta.

Monet jäljempänä luetelluista haittavaikutuksista ovat yleisiä (pahoinvointi, oksentelu, ripuli, kuume, letargia, ihottuma) potilailla, jotka ovat yliherkkiä abakaviirille. Potilaat, joilla on näitä oireita, on sen vuoksi tutkittava huolellisesti tämän yliherkkyyden varalta (ks. kohta 4.4). Hyvin harvoin on raportoitu monimuotoista punavihoittumaa (erythema multiforme), Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, joissa ei voitu sulkea pois abakaviiriyliherkkyyden mahdollisuutta. Tällaisissa tapauksissa abakaviiria sisältävä lääkehoito on lopetettava pysyvästi.

Monet haittavaikutukset eivät ole rajoittaneet hoitoa. Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: anoreksia

Hyvin harvinainen: maitohapposidoosi

Hermosto

Yleinen: päänsärky

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: pahoinvointi, oksentelu, ripuli

Harvinainen: haimatulehdus

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen: ihottuma (ilman systeemisiä oireita)

Hyvin harvinainen: erythema multiforme, Stevens–Johnsonin syndrooma, toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: kuume, letargia, väsymys

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Abakaviiriyliherkkyysoireet

Tämän yliherkkyyksireaktion merkit ja oireet on lueteltu seuraavassa. Näitä on havaittu joko kliinisissä tutkimuksissa tai seurannassa myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Oireet, joita on raportoitu **vähintään 10 %:lla** yliherkkyyksireaktion saaneista potilaista, on lihavoitu.

Lähes kaikilla potilailla, joille on kehittymässä yliherkkyyksireaktio, on kuumetta ja/tai ihottumaa (yleensä makulopapulaarista ihottumaa tai nokkosihottumaa) osana oireyhtymää, mutta on ilmennyt myös reaktioita, joihin ei ole liittynyt ihottumaa eikä kuumetta. Muita keskeisiä oireita ovat ruuansulatuskanavan oireet, hengitys- tai yleisoireet, kuten letargia ja yleinen huonovointisuus.

<i>Iho</i>	Ihottuma (yleensä makulopapulaarista ihottumaa tai nokkosihottumaa)
<i>Ruuansulatuskanava</i>	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu , suun haavaumat
<i>Hengitystiet</i>	Hengenahdistus, yskä , kurkkukipu, aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS), hengityksen vajaatoiminta
<i>Sekalaiset</i>	Kuume, letargia, yleinen huonovointisuus , turvotus, lymfadenopatia, hypotensio, konjunktiviitti, anafylaksia
<i>Neurologiset/psykiatriset</i>	Päänsärky , parestesia
<i>Hematologiset</i>	Lymfopenia
<i>Maksa/haima</i>	Kohonneet maksa-arvot , hepatiitti, maksan vajaatoiminta
<i>Luusto ja lihakset</i>	Lihassärky , harvinaisena myolyysi, nivelsärky, kohonneet kreatiinikinaasiarvot
<i>Urologia</i>	Kohonneet kreatiniiniarvot, munuaisten vajaatoiminta

Tähän yliherkkyyksireaktioon liittyvät oireet pahenevat, jos hoitoa jatketaan, ja ne voivat olla hengenvaarallisia ja harvinaisissa tapauksissa ne ovat johtaneet kuolemaan.

Jos abakaviirihoito aloitetaan uudelleen abakaviirin aiheuttaman yliherkkyyksireaktion jälkeen, oireet palaavat nopeasti, muutamassa tunnissa. Yliherkkyyksireaktio on uusiutuessaan yleensä vaikeampi kuin ensimmäisellä kerralla, ja siihen voi liittyä hengenvaarallinen verenpaineen lasku ja kuolema. Samankaltaisia reaktioita on myös ilmennyt harvoissa tapauksissa potilailla, jotka ovat aloittaneet abakaviirihoiton uudelleen ja joilla on ollut vain yksi keskeisistä yliherkkyysoireista (ks. edellä) ennen abakaviirihoiton lopettamista, ja hyvin harvinaisissa tapauksissa niitä on havaittu myös potilailla, jotka ovat aloittaneet hoidon uudelleen ja joilla ei ole aiemmin ollut yliherkkyyksireaktion oireita (ts. potilaiden on aiemmin katsottu sietävän abakaviiria).

Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu immuunireaktivaatioon liittyvinä; raportoiduissa puhkeamisajoissa on kuitenkin suurempaa vaihtelua, ja nämä tapahtumat voivat ilmetä monta kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Poikkeavuudet laboratoriokeissa

Kontrolloiduissa kliinisisä lääketutkimuksissa Ziagen-hoitoon liittyvät poikkeamat laboratoriarvoissa olivat harvinaisia. Ilmaantuvuudessa ei ollut eroa Ziagenia saaneiden potilaiden ja verrokkiryhmän välillä.

Pediatriset potilaat

1 206 HIV-infektiota sairastavaa iältään 3 kuukautta – 17 vuotta olevaa pediatria potilasta osallistui ARROW – tutkimukseen (COL105677). Näistä potilaista 669 sai abakaviiria ja lamivudiinia joko kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 5.1). Tutkittavilla lapsilla ei havaittu aikuisista poikkeavia turvallisuuteen liittyviä ongelmia kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa annostelulla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisisä tutkimuksissa potilaille on annettu 1 200 mg yksittäisannoksia ja 1 800 mg vuorokausiannoksia abakaviiria. Muita kuin tavallisiin annoksiin liittyviä haittavaikutuksia ei raportoitu. Tätä korkeampien annosten vaikutusta ei tunneta. Jos potilas saa yliannoksen abakaviiria, häntä on tarkkailtava mahdollisten toksisten vaikutusten varalta (ks. kohta 4.8) ja normaalia oireenmukaista hoitoa on annettava tarvittaessa. Ei tiedetä poistuuko abakaviiri elimistöstä peritoneaali- tai hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: – nukleosidinen käänteiskopioijaentsyymiestäjä, ATC-koodi: J05A F06

Vaikutusmekanismi

Abakaviiri on nukleosidianalogi, käänteiskopioijaentsyymien inhibiittori. Se on potenti selektiivinen HIV-1- ja HIV-2 -inhibiittori. Abakaviiri metaboloituu solunsisäisesti aktiiviksi muodokseen, karboviiri 5'-trifosfaatiksi (TP). *In vitro* tutkimukset ovat osoittaneet, että mekanismi, jolla se vaikuttaa HI-virukseen on HIV:n käänteiskopioijaentsyymien estäminen. Tästä seuraa viruksen nukleosidiketjun päätyminen jolloin viruksen monistuminen pysähtyy. Abakaviirin antiviraalinen teho soluviljelmässä ei estynyt, kun sitä käytettiin yhdessä nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien (NRTI) didanosiin, emtricitabiinin, lamivudiinin, stavudiinin, tenofoviirin tai tsidovudiinin, ei-nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjän (NNRTI) nevirapiinin, tai proteaasin estäjän (PI) amprenaviirin, kanssa.

Resistenssi

In vitro resistenssi: Abakaviirille resistenttejä HIV-1 - isolaatteja on kehittynyt *in vitro*. Näissä on tapahtunut tiettyjä genotyyppien muutoksia käänteiskopioijakodonialueella (kodonit M184V, K65R, L74V ja Y115F). Resistenssin kehittyminen abakaviirille *in vitro* on suhteellisen hidasta. Tarvitaan

useita mutaatioita ennen kuin EC50 nousee niin paljon verrattuna villiin viruskantaan, että sillä on kliinistä merkitystä.

In vivo -resistenssi (potilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä):

Keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa sellaisilta abakaviiria saaneilta potilailta, joilla hoito epäonnistui virologisesti, eristetyissä viruskannoissa joko ei ollut lainkaan NRTI-lääkitykseen liittyviä muutoksia alkutilanteeseen verrattuna (45 %) tai oli vain mutaatioiden M184V tai M184I valikoitumista (45 %). M184V:n tai M184M:n valikoituminen oli kaiken kaikkiaan yleistä (54 %), muiden mutaatioiden valikoituminen oli harvinaisempaa: L74V (5 %), K65R (1 %) ja Y115F (1 %). Tsidovudiinin lisäämisen lääkeyhdistelmään on osoitettu vähentävän L74V:n ja K65R:n valikoitumisen frekvenssiä abakaviirihoidon aikana (tsidovudiinin kanssa: 0/40, ilman tsidovudiinia: 15/192, 8 %).

hoito	abakaviiri + Combivir ¹	abakaviiri + lamivudiini + NNRTI	abakaviiri + lamivudiini + PI (tai PI/ritonaviiri)	yhteensä
potilasmäärä	282	1094	909	2285
hoito epäonnistui virologisesti (lkm)	43	90	158	291
hoidon aikaisten genotyyppien lkm	40 (100 %)	51 (100 %) ²	141 (100 %)	232 (100 %)
K65R	0	1 (2 %)	2 (1 %)	3 (1 %)
L74V	0	9 (18 %)	3 (2 %)	12 (5 %)
Y115F	0	2 (4 %)	0	2 (1 %)
M184V/I	34 (85 %)	22 (43 %)	70 (50 %)	126 (54 %)
TAMs ³	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1. Combivir on lamivudiinia ja tsidovudiinia sisältävä yhdistelmätabletti.

2. Sisältää kolme ei-virologista hoidon epäonnistumista ja neljä vahvistamatonta virologista hoidon epäonnistumista.

3. Niiden potilaiden määrä, joiden tymidiinianalogimutaatioiden (TAM) määrä on ≥ 1 .

Tymidiinianalogimutaatioita voi kehittyä, kun tymidiinianalogeja käytetään yhdessä abakaviirin kanssa. Yhdessä kuuden tutkimuksen meta-analyysissä TAM:eja ei kehittynyt hoito yhdistelmissä, jotka sisälsivät abakaviiria, mutta eivät tsidovudiinia (0/127), mutta niitä kehittyi yhdistelmissä, joissa oli abakaviiria ja tymidiinianalogi tsidovudiinia (22/86, 26 %).

In vivo resistenssi (potilaat, jotka ovat aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä): Kliinisissä näytteissä potilailta, joilla oli hallitsematon virusreplikaatio ja jotka ovat aikaisemmin saaneet muita NRTI-lääkkeitä ja ovat niille resistenttejä, on havaittu kliinisesti merkitsevää abakaviiriherkkyyden heikentymistä. Viiden sellaisen kliinisen tutkimuksen meta-analyysi, joissa abakaviiri lisättiin tehostamaan hoitoa, 166 potilaasta 123:lla (74 %) oli M184V/I:tä, 50:llä (30 %) T215Y/F:ää, 45:llä (27 %) M41L:ää, 30:lla (18 %) oli K70R:ää ja 25:llä (15 %) D67N:ää. K65R:ää ei esiintynyt ja L74V ja Y115F olivat harvinaisia (≤ 3 %). Genotyypin ennustavuutta koskeva regressiomalli (suhteutettuna alkutilanteen plasman HIV-1 -RNA:n [vRNA:n], CD4⁺ -solujen määrän, aikaisempien antiretroviraalisten lääkkeiden lukumäärän ja lääkityksen keston mukaan), osoitti, että kun potilaalla on kolme tai useampia NRTI-resistenssiin liittyviä mutaatioita, tähän liittyi heikentynyt vaste viikon 4 kohdalla ($p = 0,015$) tai keskimäärin viikon 24 kohdalla neljä tai useampia mutaatioita ($p \leq 0,012$). Lisäksi aminohappoyhdistelmän lisäys positioon 69 tai Q151M-mutaatio, jota havaitaan yleensä yhdessä A62V:n, V751:n, F77L:n ja F116Y:n kanssa, saa aikaan voimakkaan abakaviiriresistenssin.

alkutilanteen käänteiskopioijaentsyymi- mutaatio	Viikko 4 (n = 166)		
	n	mediaani vRNA- muutos (log ₁₀ kopiota/ml)	osuus potilaista, joilla vRNA:ta < 400 kopiota/ml

ei yhtään	15	-0,96	40 %
vain M184V	75	-0,74	64 %
mikä tahansa yksi NRTI-mutaatio	82	-0,72	65 %
mitkä tahansa kaksi NRTI-mutaatiota	22	-0,82	32 %
mitkä tahansa kolme NRTI-mutaatiota	19	-0,30	5 %
neljä NRTI-mutaatiota tai enemmän	28	-0,07	11 %

Fenotyyppinen resistenssi ja ristiresistenssi: Fenotyyppinen resistenssi abakaviirille edellyttää M184V-mutaatiota ja vähintään yhtä muuta abakaviirin aiheuttamaa mutaatiota tai M184V:tä ja useita TAMEja. Fenotyyppinen ristiresistenssi muille NRTI:ille, joka liittyy vain joko M184V- tai M184I -mutaatioon on rajallista. Tsidovudiini, didanosini, stavudiini ja tenofoviiri säilyttävät antiretroviraalisen tehonsa tällaisia HIV-1 -variantteja kohtaan. M184V yhdessä K65R:n kanssa saa aikaan ristiresistenssiä abakaviirin, tenofoviirin, didanosinin ja lamivudiinin välillä. M184V yhdessä L74V:n kanssa saa aikaan ristiresistenssiä abakaviirin, didanosinin ja lamivudiinin välille. M184V yhdessä Y115F:n kanssa saa aikaan ristiresistenssiä abakaviirin ja lamivudiinin välille. Abakaviirin oikeaa käyttöä voidaan ohjeistaa käyttämällä nykyisin suositeltuja resistenssialgoritmeja. Ristiresistenssi abakaviirin ja muiden luokkien antiretroviruslääkkeiden (esim. proteaasi-inhibiittorien tai ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien) välillä on epätodennäköistä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Ziagen-hoidon hyödyt on osoitettu pääasiassa tutkimuksissa, joissa aikuispotilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä ovat saaneet 300 mg Ziagenia kahdesti vuorokaudessa yhdistelmänä tsidovudiinin ja lamivudiinin kanssa.

Kahdesti vuorokaudessa (300 mg) annostelu:

- *Aikuispotilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä*

Aikuispotilaista, jotka saivat abakaviiria yhdistelmänä lamivudiinin ja tsidovudiinin kanssa, noin 70 %:lla virusten määrä laski alle mitattavan tason (< 400 kopiota/ml) (48 viikon kohdalla tehty ”intention to treat”-analyysi) ja CD4-solujen määrä nousi vastaavasti.

Yhdessä satunnaistetussa, plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa aikuisilla verrattiin abakaviirin, lamivudiinin ja tsidovudiinin yhdistelmää yhdistelmään indinaviiri, lamivudiini ja tsidovudiini. Johtuen korkeasta keskeyttäneiden osuudesta (42 % potilaista keskeytti ennen 48. viikkoa), hoitoyhdistelmien vastaavuudesta viikon 48. kohdalla ei voida tehdä varmoja johtopäätöksiä. Vaikka abakaviiria ja indinaviiria sisältävien yhdistelmien virologinen teho oli samanlainen, mitattuna niiden potilaiden osuutena, joiden viruskuorma oli alle mittauskynnyksen (\leq 400 kopiota / ml, ”intention to treat” -analyysi, ITT, 47 % abakaviiri- vs. 49 % indinaviiriryhmä; ”as treated”-analyysi (AT), 86 % abakaviiri- vs. 94 % indinaviiriyhdistelmä), tulokset puolsivat indinaviiriyhdistelmää, erityisesti siinä potilasryhmässä, jossa oli aloitusvaiheessa korkea viruskuorma ($>$ 100 000 kopiota / ml): ITT abakaviiri 46 % vs. indinaviiri 55 %; AT abakaviiri 84 % vs. indinaviiri 93 %.

Kontrolloidussa kaksoissokko- monikeskustutkimuksessa (CNA30024) 654 HIV-infektoitunutta potilasta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä satunnaistettiin saamaan joko 300 mg abakaviiria kahdesti vuorokaudessa tai 300 mg tsidovudiinia kahdesti vuorokaudessa, kummatkin yhdistelmässä, jossa oli muina lääkteinä 150 mg lamivudiinia kahdesti vuorokaudessa ja 600 mg efavirentsiä kerran vuorokaudessa. Kaksoissokkoutettu hoito kesti vähintään 48 viikkoa. Intent-to-treat (ITT) -ryhmässä 70 % abakaviiriryhmän potilaista ja 69 % tsidovudiiniryhmän potilaista saavutti virologisen vasteen \leq 50 HIV-1 -RNA-kopiota/ml plasmassa viikkoon 48 mennessä (ryhmien välinen ero: 0,8, 95 % luottamusväli -6,3, 7,9). Toteutuneen hoidon analyysissä hoitoryhmien välinen

ero oli selvempi: 88 % potilaista abakaviiriryhmässä ja 95 % potilaista tsidovudiiniryhmässä (ryhmien välinen ero: -6,8, 95 % luottamusväli -11,8, 1,7). Molempien analyysien perusteella voidaan kuitenkin päätellä, että hoitoryhmien hoitovasteissa ei ollut eroa (non-inferiority).

ACTG5095 oli satunnaistettu (1:1:1) plasebokontrolloitu kaksoissokkotutkimus, johon osallistui 1 147 HIV-1 -infektoitunutta aikuista, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviraalilääkitystä. Tutkimuksessa verrattiin kolmea lääkeyhdistelmää: tsidovudiini (ZDV), lamivudiini (3TC), abakaviiri (ABC), efavirentsi (EFV) vs. ZDV/3TC/EFV vs. ZDV/3TC/ABC. 32 viikon (mediaani) seurannan jälkeen kolmoishoito, johon sisältyi kolme nukleosidia ZDV/3TC/ABC osoittautui virologisesti huonommaksi kuin tutkimuksen kaksi muuta lääkeyhdistelmää riippumatta alkutilanteen viruskuormasta (< tai > 100 000 kopiota/ml). 26 %:lla ZDV/3TC/ABC-ryhmän potilaista, 16 %:lla ZDV/3TC/EFV-ryhmän potilaista ja 13 %:lla neljän lääkkeen ryhmästä hoidon katsottiin epäonnistuneen virologisesti (HIV RNA > 200 kopiota/ml). Viikon 48 kohdalla niiden potilaiden osuus, joilla HIV RNA:ta oli < 50 kopiota/ml oli 63 % ZDV/3TC/ABC-ryhmässä, 80 % ZDV/3TC/EFV-ryhmässä ja 86 % ZDV/3TC/ABC/EFV-ryhmässä. Tutkimuksen turvallisuutta valvova työryhmä keskeytti tutkimuksen ZDV/3TC/ABC-haaran osalta tässä vaiheessa, koska tässä ryhmässä hoito epäonnistui virologisesti suuremmalla osuudella potilaista kuin muissa ryhmissä. Muita tutkimusryhmiä jatkettiin sokkoutettuna. 144 viikon (mediaani) seurannan jälkeen 25 %:lla ZDV/3TC/ABC/EFV-ryhmän potilaista ja 26 %:lla ZDV/3TC/EFV-ryhmän potilailla hoidon katsottiin epäonnistuneen virologisesti. Näiden kahden ryhmän välillä ei ollut merkittävää eroa ajassa, jonka kuluttua todettiin ensimmäinen virologinen epäonnistuminen (p = 0,73, log-rank -testi). Tässä tutkimuksessa ABC:n lisääminen ZDV/3TC/EFV-yhdistelmään ei lisännyt hoidon tehoa merkitsevästi.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Hoidon virologinen epäonnistuminen (HIV RNA > 200 kopiota/ml)	32 viikkoa	26 %	16 %	13 %
	144 viikkoa	-	26 %	25 %
Hoidon virologinen onnistuminen viikon 48 kohdalla HIV RNA < 50 kopiota/ml		63 %	80 %	86 %

- *Aikuispotilaat, jotka ovat aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä*

Aikuispotilailla, jotka olivat aikaisemmin saaneet jonkin verran antiretroviruslääkitystä, abakaviirin lisääminen yhdistelmään sai aikaan vaatimattoman hyödyn viruskuorman alenemisessa (mediaani muutos 0,44 log₁₀ kopiota/ml 16 viikon hoidon jälkeen).

Potilailla, jotka ovat saaneet paljon nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymistä, abakaviirin teho on hyvin heikko. Abakaviirin lisäämisestä yhdistelmähoitoon saatava hyöty riippuu aikaisemman hoidon laadusta ja kestosta, koska näiden seurauksena potilaalle on voinut kehittyä HIV-1 -variantteja, jotka ovat ristiresistenttejä abakaviirille.

Kerran vuorokaudessa (600 mg) annostelu:

- *Aikuispotilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä*

Abakaviirin annostelua kerran vuorokaudessa tukee 48 viikon kontrolloitu kaksoissokkomonikeskustutkimus (CNA30021), johon osallistui 770 HIV-infektoitunutta aikuista, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä. Potilaat olivat pääosin oireettomia HIV-infektoituneita - Centre for Disease Control and Prevention (CDC) luokka A. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 600 mg abakaviiria kerran vuorokaudessa tai 300 mg abakaviiria kahdesti vuorokaudessa yhdistelmänä kerran vuorokaudessa annostellun efavirentsin ja lamivudiinin kanssa. Molemmilla hoitomalleilla saavutettiin samanlaiset kliiniset tulokset (hoitojen ero -1,7 ; 95 % luottamusvälillä -8,4, 4,9). Tuloksista voidaan päätellä, että 95 % luottamusvälillä todellinen ero ei ole suurempi kuin 8,4 % kahdesti vuorokaudessa annostelun eduksi. Mahdollinen ero on riittävän pieni,

jotta voidaan päätellä, että abakaviiri kerran vuorokaudessa annosteltuna ei ole teholtaan huonompi (non-inferiority) kuin abakaviiri kahdesti vuorokaudessa annosteltuna.

Sekä kerran vuorokaudessa annostelun että kahdesti vuorokaudessa annostelun ryhmissä oli pieni, samansuuruinen määrä potilaita, joilla hoito epäonnistui virologisesti (> 50 kopiota/ml) (10 % ja 8 %). Pienen otosryhmän genotyyppinäytteiden analyysissä NRTI-lääkitykseen liittyviä mutaatioita näytti olevan hieman enemmän abakaviirin kerran vuorokaudessa annostelun ryhmässä kuin kahdesti vuorokaudessa annostelun ryhmässä. Lopullisia johtopäätöksiä ei voida tehdä, koska tutkimuksesta saatua tietoa on vain vähän. Pitkäaikaistiedot abakaviirin käytöstä kerran vuorokaudessa annosteltuna (yli 48 viikon ajalta) ovat toistaiseksi rajallisia

- *Aikuispotilaat, jotka ovat aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä*

Tutkimuksessa CAL30001 182 aikaisemmin antiretroviraalista lääkitystä saanutta potilasta, joilla hoito oli epäonnistunut virologisesti, satunnaistettiin saamaan joko abakaviiri/lamivudiiniyhdistelmätabletti kerran vuorokaudessa tai 300 mg abakaviiria kahdesti vuorokaudessa ja 300 mg lamivudiinia kerran vuorokaudessa, molemmat yhdessä tenofoviirin ja proteaasi-inhibiittorin tai ei-nukleosidisen käänteiskopioijaentsyyminestäjän kanssa 48 viikon ajan. Tulokset osoittavat, että yhdistelmätablettiryhmä ei ollut huonompi kuin ryhmä, joka sai abakaviiria kahdesti vuorokaudessa: HIV-1 -RNA:n määrät pienenevät yhtä paljon mitattuna keskimääräisellä AUC:llä, josta on vähennetty alkutilanteen arvo (AAUCMB, $-1,65 \log_{10}$ kopiota/ml ja $1,83 \log_{10}$ kopiota/ml, 95 % luottamusväli $-0,13, 0,38$). Myös niiden potilaiden osuus, joilla oli HIV-1 -RNA:ta < 50 kopiota/ml (50 % vs. 47 %) ja < 400 kopiota/ml (54 % vs. 57 %) oli samanlainen molemmissa ryhmissä (ITT populaatio). Koska tässä tutkimuksessa olevat potilaat olivat saaneet vain jonkin verran aikaisempaa antiretroviruslääkitystä ja eri hoitoryhmien välillä oli eroja potilaiden alkutilanteen viruskuormassa, tutkimustuloksia on tulkittava varoen.

Tutkimuksessa ESS30008 260 potilasta, joilla virustuotanto pysyi hallinnassa ensilinjan hoitoyhdistelmällä, jossa oli 300 mg abakaviiria ja 150 mg lamivudiinia, molemmat kahdesti vuorokaudessa annosteltuna yhdessä proteaasi-inhibiittorin tai NNRTI:n kanssa, satunnaistettiin jatkamaan tällä annostelulla tai vaihtamaan abakaviiri/lamivudiiniyhdistelmätablettiin ja proteaasi-inhibiittoriin tai NNRTI:in 48 viikon ajaksi. Tulokset osoittavat, että yhdistelmätablettiryhmällä oli samanlainen virologinen vaste (non-inferior) kuin abakaviiri- ja lamivudiiniryhmällä, niiden potilaiden osuuden mukaan, joilla HIV-1 -RNA oli < 50 kopiota/ml (90 % ja 85 %; 95 % luottamusväli $-2,7, 13,5$).

Täydentävää tietoa:

Ziagenin turvallisuutta ja tehoa monien eri lääkeyhdistelmien osana ei ole vielä selvitetty täysin (erityisesti yhdistelmänä ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyyminestäjän kanssa).

Abakaviiri penetroituu selkäydinnesteeseen (ks. kohta 5.2), ja sen on osoitettu vähentävän HIV-1-RNA:n määrää selkäydinnesteessä. Sillä ei kuitenkaan ollut vaikutusta neuropsykologiseen käyttäytymiseen, kun sitä annettiin potilaille, joilla on AIDS-dementiaoireyhtymä.

Pediatriiset potilaat:

Satunnaistettu hoito-ohjelmien vertailu sisältäen kerran vuorokaudessa vs. kahdesti vuorokaudessa annostellun abakaviirin ja lamivudiinin tehtiin pediatria HIV-potilaita tutkineen satunnaistetun, kontrolloidun monikeskustutkimuksen yhteydessä. 1 206 kolmen kuukauden -17 vuoden ikäistä pediatria potilasta osallistui ARROW – tutkimukseen (COL105677). Heitä lääkittiin Maailman Terveysjärjestön (World Health Organization WHO) hoito-ohjeen painoryhmittäin annettujen annossuosituksen mukaisesti (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Saatuaan abakaviiria ja lamivudiinia kahdesti vuorokaudessa 36 viikon ajan, 669 soveltuvaa tutkittavaa satunnaistettiin joko jatkamaan kahdesti vuorokaudessa hoito-ohjelmaa tai siirtymään abakaviirin ja lamivudiinin annosteluun kerran vuorokaudessa ainakin 96 viikon ajaksi. On

huomioitava, että tästä tutkimuksesta ei ollut saatavilla kliinisiä tietoja alle yksivuotiaista lapsista. Tutkimuksen tulokset on esitetty yhteenvetona alla olevassa taulukossa:

Virologinen vaste, plasman HIV-1 RNA alle 80 kopiota/ml viikolla 48 ja viikolla 96, ARROW – tutkimuksen satunnaistaminen kerran vuorokaudessa vs. kahdesti vuorokaudessa abakaviiri + lamivudiini (havainnoiva analyysi)

	kahdesti vuorokaudessa N (%)	kerran vuorokaudessa N (%)
viikko 0 (≥ 36 viikon hoitjakson jälkeen)		
Plasman HIV-1 RNA < 80 kopiota/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Ero riskissä (kerran vrk:ssa – kahdesti vrk:ssa)	-4,8 % (95 % CI [-11,5 % ; +1,9 %]), p=0,16	
viikko 48		
Plasman HIV-1 RNA < 80 kopiota/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Ero riskissä (kerran vrk:ssa – kahdesti vrk:ssa)	-1,6 % (95 % CI [-8,4 % ; +5,2 %]), p=0,65	
viikko 96		
Plasman HIV-1 RNA < 80 kopiota/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Ero riskissä (kerran vrk:ssa – kahdesti vrk:ssa)	-2,3 % (95 % CI [-9,3 % ; +4,7 %]), p=0,52	

Abakaviiri+lamivudiinia kerran vuorokaudessa saanut ryhmä ei ollut huonompi (non-inferior) verrattuna kahdesti vuorokaudessa lääkkeitä saaneeseen ryhmään ensisijaisen päätetapahtuman 80 kopiota/ml viikon 48 kohdalla eikä viikon 96 kohdalla (toissijainen päätetapahtuma) etukäteen määritellyn marginaalin – 12 % mukaan eikä myöskään minkään muun tutkitun kynnyksen mukaan (< 200 kopiota/ml, < 400 kopiota/ml, < 1 000 kopiota/ml), jotka kaikki olivat reilusti tämän marginaalin rajoissa. Alaryhmien heterogeenisyysanalyysit kerran vuorokaudessa vs. kahdesti vuorokaudessa annosteltujen ryhmien välillä eivät viitanneet sukupuolen, iän tai viruskuorman vaikutukseen satunnaistuksessa. Analyysimenetelmästä riippumatta lopputulokset tukivat vertailukelpoisuutta (non-inferiority).

Toisessa tutkimuksessa, jossa vertailtiin avoimia NRTI-yhdistelmiä (ilman tai yhdessä sokkoutetun nelfinaviirin kanssa) lapsilla, suuremmalla osalla abkaviirin ja lamivudiinin yhdistelmällä hoidetuista (71 %) tai abakaviirin ja tsidovudiinin yhdistelmällä hoidetuista (60 %) HIV-1 RNA oli < 400 kopiota/ml viikolla 48 verrattuna lamivudiinin ja tsodivudiinin yhdistelmällä hoidettuihin (47 %) [p=0,09, hoitoaikeen mukainen analyysi]. Samoin, suuremmalla osalla abakaviiria sisältäneitä yhdistelmiä saaneista lapsista oli HIV-1 RNA ≤ 50 kopiota/ml viikolla 48 (53 %, 42 % ja 28 % vastaavasti, p=0,07).

Farmakokineettisessä tutkimuksessa (PENTA 15) neljä alle 12 kuukauden ikäistä tutkittavaa, joiden sairaus oli virologisesti hallinnassa, siirtyi kahdesti vuorokaudessa annostellusta abakaviiri+lamivudiini oraaliuoksesta kerran vuorokaudessa annosteluun. Kolmella tutkittavalla virustaso oli mittaamattomissa ja yhden tutkittavan plasman HIV-RNA oli 900 kopiota/ml viikon 48kohdalla. Tutkittavilla ei havaittu turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu abakaviiri imeytyy nopeasti ja hyvin. Oraalisen abakaviirin absoluuttinen hyötyosuus aikuisilla on noin 83 %. Oraalisen annon jälkeen keskimääräinen aika (t_{\max}) huippupitoisuuksien saavuttamiseen seerumissa on noin 1,5 tuntia (tabletti) ja 1,0 tuntia (oraaliliuos).

Tablettien ja oraaliliuoksen AUC:ssä ei ole havaittu eroja. Terapeuttisella annostuksella 300 mg kahdesti vuorokaudessa abakaviirin keskimääräinen (CV) vakaan tilan C_{\max} on noin 3,00 $\mu\text{g/ml}$ (30 %) ja C_{\min} noin 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (99 %). Keskimääräinen (CV) AUC 12 tunnin annosvälin ajan oli 6,02 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29 %), mikä vastaa päivittäistä AUC-arvoa noin 12,0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Oraaliliuoksen C_{\max} on hieman korkeampi kuin tablettien. 600 mg:n abakaviiritablettiannoksen jälkeen mitattu keskimääräinen (CV) C_{\max} oli noin 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28 %) ja keskimääräinen (CV) AUC_{∞} oli 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21 %).

Ruoka hidasti imeytymistä ja laski C_{\max} -arvoa, mutta sillä ei ollut vaikutusta kokonaispitoisuuksiin plasmassa (AUC:hen perustuen). Näin ollen Ziagen voidaan ottaa ruoan kera tai ilman.

Jakautuminen

Laskimonsisäisesti annetun abakaviirin jakaantumistilavuus oli noin 0,8 l/kg, mikä osoittaa, että abakaviiri kulkeutuu hyvin kudoksiin.

Tutkimukset HIV-infektoituneilla potilailla ovat osoittaneet, että abakaviiri kulkeutuu hyvin selkäydinnesteseen. Selkäydinnesteen ja plasman AUC suhde on välillä 30–44 %. Huippupitoisuuden arvot ovat 9-kertaisia verrattuna abakaviirin IC_{50} :een, joka on 0,08 $\mu\text{g/ml}$ tai 0,26 μM , kun abakaviiria annetaan 600 mg kahdesti vuorokaudessa.

In vitro tutkimukset abakaviirin sitoutumisesta plasman proteiineihin osoittavat, että hoitopitoisuuksilla se sitoutuu vain vähän tai kohtalaisesti (noin 49 %:sti) ihmisen plasman proteiineihin. Tämän vuoksi plasman proteiinien sitoutumispaikoista syrjäytymiseen liittyvät interaktiot muiden lääkkeiden kanssa ovat epätodennäköisiä.

Biotransformaatio

Abakaviiri metaboloituu ensi sijassa maksassa. Noin 2 % otetusta annoksesta erittyi munuaisten kautta muuttumattomana. Tärkeimmät metaboliareitit ihmisessä ovat alkoholidehydrogenaasi ja glukuronisoituminen 5-karboksylihapoksi ja 5'-glukuronidiksi, joiden osuus on noin 66 % otetusta annoksesta. Metaboliitit erittyvät virtsaan.

Eliminaatio

Abakaviirin keskimääräinen puoliintumisaika on 1,5 tuntia. Toistuva annostelu 300 mg kahdesti vuorokaudessa ei aiheuta merkittävää abakaviirin kumuloidumista. Abakaviiri eliminoituu metaboloitumalla ensin maksassa ja metaboliitit erittyvät pääosin virtsaan. Noin 83 % otetusta abakaviiriannoksesta esiintyy virtsassa joko metaboliitteina tai muuttumattomana abakaviirina. Loppu eliminoituu ulosteeseen.

Solunsisäinen farmakokinetiikka

Tutkimuksessa, johon osallistui 20 HIV-potilasta, jotka saivat 300 mg abakaviiria kahdesti vuorokaudessa, joista vain yksi 300 mg annos otettiin ennen 24 tunnin näytteenottoaikaa, karboviiri-TP:n solunsisäinen vakaan tilan terminaalisen puoliintumisaajan geometrinen keskiarvo oli 20,6 tuntia, kun abakaviirin puoliintumisaajan plasmassa geometrinen keskiarvo oli tässä tutkimuksessa 2,6 tuntia. 27 HIV-infektoitunutta potilasta käsittävässä crossover-tutkimuksessa solunsisäiset karboviiri-TP-altistukset olivat korkeampia annosteltaessa abakaviiria 600 mg kerran vuorokaudessa ($\text{AUC}_{24,ss}$

+ 32 %, $C_{\max 24,ss}$ + 99 % ja C_{trough} + 18 %) kuin annostuksella 300 mg kahdesti vuorokaudessa. Kaiken kaikkiaan nämä tiedot tukevat abakaviirin käyttöä annostuksella 600 mg kerran vuorokaudessa HIV-infektion hoitoon. Lisäksi, kerran vuorokaudessa annostellun abakaviirin teho ja turvallisuus on osoitettu kliinisessä tutkimuksessa (CNA30021 – ks. kohta 5.1 Kliininen kokemus).

Erityispopulasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Abakaviiri metaboloituu pääosin maksassa. Abakaviirin farmakokinetiikkaa on tutkittu potilailla, joiden maksan toiminta on lievästi heikentynyt (Child-Pugh pistemäärä 5–6) ja jotka saivat 600 mg kerta-annoksen, keskimääräinen AUC-arvo oli 24,1 (vaihteluväli 10,4–54,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Tutkimustulosten mukaan abakaviirin AUC oli keskimäärin (90 % CI) 1,89-kertainen [1,32; 2,70] ja eliminaation puoliintumisaika 1,58-kertainen [1,22; 2,04]. Koska abakaviirialtistus vaihtelee huomattavasti potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, ei voida antaa ehdottomia suosituksia siitä, miten annosta olisi pienennettävä näille potilaille. Abakaviiria ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoiminta

Abakaviiri metaboloituu pääosin maksassa. Noin 2 % abakaviirista erittyy muuttumattomana virtsaan. Abakaviirin farmakokinetiikka potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaistauti, on samanlainen kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Annosta ei sen vuoksi tarvitse muuttaa potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Rajoitetun kokemuksen perusteella Ziagenin käyttöä tulee välttää potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaistauti.

Pediatriset potilaat

Lapsilla tehtyjen kliinisten tutkimusten mukaan abakaviiri imeytyy nopeasti ja hyvin, kun sitä annetaan lapsille oraalliliuksena tai tablettina. On osoitettu, että molemmilla annosmuodoilla saavutetaan sama abakaviirialtistus plasmassa, kun niitä annetaan samalla annoksella. Abakaviirioraalliuosta annossuosituksen mukaan saaneiden lasten abakaviirialtistus plasmassa on samankaltainen kuin aikuisilla. Suun kautta annossuosituksen mukaan tabletteja saaneilla lapsilla abakaviirialtistus plasmassa on korkeampi kuin oraalliuosta saaneilla lapsilla, koska annos mg/kg on tabletteja annosteltaessa korkeampi kuin oraalliuoksella.

Ziagenin käyttöä alle 3 kuukauden ikäisille lapsille ei voida suositella, koska tästä ei ole riittävästi turvallisuutta koskevaa tietoa. Rajalliset saatavilla olevat tiedot osoittavat, että 2 mg/kg annos oraalliuosta alle 30 vuorokauden ikäisillä vastasyntyneillä saa aikaan samanlaiset tai suuremmat AUC-arvot kuin 8 mg/kg annos oraalliuosta vanhemmilla lapsilla.

Farmakokineettiset tiedot saatiin kolmesta farmakokineettisestä tutkimuksesta (PENTA 13, PENTA 15 ja ARROW PK – alatutkimus), joihin osallistui alle 12-vuotiaita lapsia. Tiedot on esitetty alla olevassa taulukossa:

Yhteenveto abakaviirin vakaan tilan AUC (0-24) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) plasmassa sekä kerran ja kahdesti

vuorokaudessa suun kautta annostelun tilastollisesta vertailusta tutkimusten välillä

Tutkimus	Ikäryhmä	Abakaviiri 16 mg/kg kerran vrk:ssa Geometrinen keskiarvo (95 % CI)	Abakaviiri 8 mg/kg kahdesti vrk:ssa Geometrinen keskiarvo (95 % CI)	Kerran vs. kahdesti vrk:ssa vertailu GLS keskimääräinen suhde (90 % CI)
ARROW PK – alututkimus Osa 1	3-12 vuotta (N=36)	15,3 (13,3–17,5)	15,6 (13,7–17,8)	0,98 (0,89; 1,08)
PENTA 13	2-12 vuotta (N=14)	13,4 (11,8–15,2)	9,91 (8,3–11,9)	1,35 (1,19–1,54)
PENTA 15	3-36 kuukautta (N=18)	11,6 (9,89–13,5)	10,9 (8,9–13,2)	1,07 (0,92–1,23)

Tutkimuksessa PENTA 15, abakaviirin AUC(0-24) geometrinen keskiarvo plasmassa (95 % CI) neljällä alle 12 kuukauden ikäisellä tutkittavalla, jotka vaihtavat kahdesti vuorokaudessa annostelusta kerran vuorokaudessa annosteluun (ks. kohta 5.1), on 15,9 (8,86; 28,5) µg.h/ml kerran vuorokaudessa annostelulla ja 12,7 (6,52; 24,6) µg.h/ml kahdesti vuorokaudessa annostelulla.

Iäkkäät

Abakaviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Abakaviiri ei ollut mutageeninen bakteeritesteissä, mutta se oli aktiivinen *in vitro* ihmisen lymfosyyteillä tehdyssä kromosomipoikkeamatestissä, hiiren lymfoomatestissä ja *in vivo* mikronukleustestissä. Tämä on yhtäpitävää sen kanssa mitä tiedetään muiden nukleosidianalogien vaikutuksista. Näiden tulosten mukaan on jossain määrin mahdollista, että korkeat pitoisuudet abakaviiria saattavat aiheuttaa kromosomivaurioita sekä *in vitro* että *in vivo*.

Hiirillä ja rotilla tehdyt, suun kautta annosteltua abakaviiria koskevat karsinogeenisuustutkimukset osoittivat malignien ja ei-malignien kasvainten ilmaantuvuuden lisääntymistä. Maligneja kasvaimia oli molempien eläinlajien urosten esinahkarauhasessa ja naaraiden häpykielirauhasessa sekä kilpirauhasessa urosrotilla, naarasrottien maksassa, virtsarakossa, imusolmukkeissa ja ihonalaisessa kerroksessa.

Suurin osa näistä kasvaimista oli korkeinta abakaviiriannosta saaneilla hiirillä (330 mg/kg/vrk) ja rotilla (600 mg/kg/vrk). Poikkeuksena oli esinahkarauhasen kasvain, jota esiintyi hiirillä annoksella 110 mg/kg/vrk. Systemiset altistukset, joilla hiirissä ja rotissa ei esiintynyt kasvaimia, olivat 3- ja 7-kertaisia verrattuna ihmisten systeemiseen altistukseen hoidon aikana. Vaikka abakaviirin karsinogeenisuutta ihmisille ei tiedetä, nämä tiedot viittaavat siihen, että karsinogeenisuusriski ihmisille on pienempi kuin mahdollinen kliininen hyöty.

Prekliinisissä toksikologisissa tutkimuksissa abakaviirin havaittiin lisäävän rottien ja apinoiden maksan painoa. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä. Kliinisistä tutkimuksista saatu tieto ei viittaa siihen, että abakaviiri olisi maksatoksinen. Abakaviirin ei myöskään ole havaittu indusoivan omaa metaboliaansa eikä muiden maksan kautta metaboloituvien lääkkeiden metaboliaa ihmisellä.

Hiiren ja rotan sydämissä havaittiin lievää lihasrappeumaa kahden vuoden abakaviiriannostuksen jälkeen. Systemiset altistukset olivat 7–24-kertaisia verrattuna odotettuihin altistuksiin ihmisellä. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa on havaittu alkio- ja sikiötoksisuutta rotilla, mutta ei kaniineilla. Havaittuja vaikutuksia olivat sikiön alentunut paino, sikiön turvotus, luustomuutosten ja epämuodostumien lisääntyminen, varhaisten sikiökuolemien ja kuolleena syntyneiden määrien lisääntyminen. Tämän alkio/sikiötoksisuuden perusteella abakaviirin teratogeenisuudesta ei voida tehdä johtopäätöksiä.

Rotilla tehty hedelmällisyystutkimus osoitti, että abakaviirilla ei ollut vaikutusta uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

sorbitoli 70 % (E420)
sakkariininitriumi
natriumsitraatti
vedetön sitruunahappo
metyyli parahydroksibentsoaatti (E218)
propyyli parahydroksibentsoaatti (E216)
propyleeniglykoli (E1520)
maltodekstriini
maitohappo
glyserolitriasettaatti
keinotekoinen mansikka- ja banaanimakuaine
puhdistettu vesi
natriumhydroksidi ja/tai kloorivetyhappo pH:n säätelyyn.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Pullon avaamisesta: 2 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C:ssa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Ziagen oraaliliuos on pakattu polyetyleenipulloihin (HDPE), joissa on turvakorkki. Pullossa on 240 ml oraaliliuosta. Pakkauksessa on myös polyetyleeniväliskappale ja 10 ml:n mittaruisku suun kautta annosteluun (tämä koostuu polypropyleenisäiliöstä, jossa on ml-mitta-asteikko, ja polyetyleenimännästä).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tarkan annostelun varmistamiseksi pakkauksessa on muovinen liitososa ja annostelumitta. Liitososa kiinnitetään pullon suuhun ja mittaruisku puolestaan liitososaan. Pullo käännetään ylösalaisin ja oikea määrä lääkettä vedetään mittaan.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/99/112/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8. heinäkuuta 1999
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.3.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Kalvopäällysteiset tabletit

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Puola

Oraaliliuos

ViiV Healthcare Trading Services UK Limited
12 Riverwalk,
Citywest Business Campus
Dublin 24,
Irlanti

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkausselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Rajoitettu lääkemääräys (Ks. Liite I: Valmisteyhteenveto, 4.2)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskienhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS – TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ziagen 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
abakaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg abakaviiria (sulfaattina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Irrota oheinen varoituskortti, siinä on tärkeää turvallisuutta koskevaa tietoa.

VAROITUS! Ota HETI yhteyttä lääkäriin, jos koet yliherkkyyteen viittaavia oireita.

Vedä tästä (varoituskortti liitteenä)

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/99/112/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ziagen 300 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT:**

TABLETIT, LÄPIPAINOLIUSKAN TIEDOT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ziagen 300 mg tabletit
abakaviiri

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

ViiV Healthcare BV

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

VAROITUSKORTTI

SIVU 1

TÄRKEÄÄ – VAROITUSKORTTI
ZIAGEN (abakaviiri) tabletit
Pidä kortti aina mukana

Koska Ziagen sisältää abakaviiria, jotkut Ziagenia käyttävät potilaat voivat saada yliherkkyysoireita (vakavan allergisen reaktion), joka **voi olla hengenvaarallinen**, jos Ziagen-hoitoa jatketaan. **OTA HETI YHTEYTTÄ LÄÄKÄRIIN, joka kertoo sinulle onko sinun lopetettava Ziagenin ottaminen, jos:**

1) saat ihottumaa TAI

2) sinulla on yksi tai useampia oireita vähintään KAHDESTA seuraavasta ryhmästä:

- kuume
- hengenahdistus, kurkkukipu tai yskä
- pahoinvointi tai oksentelu tai ripuli tai vatsakivut
- voimakas väsymys tai särky tai yleinen sairauden tunne.

Jos olet lopettanut Ziagenin ottamisen saamasi yliherkkyysoireiden vuoksi, **ÄLÄ KOSKAAN OTA** Ziagenia tai muuta abakaviiria sisältävää lääkettä (esim. Kivexaa, Triziviria tai Triumeqia) uudestaan, koska **jo muutamassa tunnissa** verenpaineesi voi laskea hengenvaarallisen alaksi tai voit kuolla.

(Ks. kortin kääntöpuoli)

SIVU 2

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos saat Ziagenista yliherkkyysoireita. Kirjoita alle lääkärin yhteystiedot:

Lääkärin nimi puhelinnumero:

Jos oma lääkäri ei ole tavoitettavissa, kysy kiireellisesti neuvoa joltain muulta lääkäriltä (esim. lähimmän sairaalan ensiavusta).

Halutessasi yleistä Ziagenia koskevaa tietoa, ota yhteyttä:

GlaxoSmithKline Oy...puh.....

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKI- ORAALILIUOS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ziagen 20 mg/ml oraaliliuos
abakaviiri

2. VAIKUTTAVAT AINE

Yksi ml oraaliliuosta sisältää 20 mg abakaviiria (sulfaattina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Valmiste sisältää mm. sorbitolia (340 mg/ml, E420), metyyli parahydroksibentsoattia (E218), propyyli parahydroksibentsoattia (E216) ja propyleeniglykolia (E1520). Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

240 ml oraaliliuosta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Irrota oheinen varoituskortti, siinä on tärkeää turvallisuutta koskevaa tietoa.

VAROITUS! Ota HETI yhteyttä lääkäriin, jos koet yliherkkyyteen viittaavia oireita.

Vedä tästä (varoituskortti liitteenä)

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP (KK/VVVV)

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Hävitettävä 2 kk:n kuluttua avaamisesta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/112/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ziagen 20 mg/ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLON NIMILIPPU– ORAALILIUOS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ziagen 20 mg/ml oraaliliuos
abakaviiri

2. VAIKUTTAVAT AINE

Yksi ml oraaliliuosta sisältää 20 mg abakaviiria (sulfaattina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Valmiste sisältää mm. sorbitolia (340 mg/ml, E420), metyyli parahydroksibentsoattia (E218), propyyli parahydroksibentsoattia (E216) ja propyleeniglykolia (E1520). Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

240 ml oraaliliuosta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP (KK/VVVV)

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Hävitettävä 2 kk:n kuluttua avaamisesta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/112/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

VAROITUSKORTTI

SIVU 1

TÄRKEÄÄ – VAROITUSKORTTI
ZIAGEN (abakaviiri) oraaliliuos
Pidä kortti aina mukana

Koska Ziagen sisältää abakaviiria, jotkut Ziagenia käyttävät potilaat voivat saada yliherkkyyssreaktion (vakavan allergisen reaktion), joka **voi olla hengenvaarallinen**, jos Ziagen-hoitoa jatketaan. **OTA HETI YHTEYTTÄ LÄÄKÄRIIN, joka kertoo sinulle onko sinun lopetettava Ziagenin ottaminen, jos:**

1) saat ihottumaa TAI

2) sinulla on yksi tai useampia oireita vähintään KAHDESTA seuraavasta ryhmästä:

- kuume
- hengenahdistus, kurkkukipu tai yskä
- pahoinvointi tai oksentelu tai ripuli tai vatsakivut
- voimakas väsymys tai särky tai yleinen sairauden tunne.

Jos olet lopettanut Ziagenin ottamisen saamasi yliherkkyyssreaktion vuoksi, **ÄLÄ KOSKAAN OTA** Ziagenia tai muuta abakaviiria sisältävää lääkettä (esim. Kivexaa, Triziviria tai Triumeqia) uudestaan, koska **jo muutamassa tunnissa** verenpaineesi voi laskea hengenvaarallisen alas tai voit kuolla.

(Ks. kortin kääntöpuoli)

SIVU 2

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos saat Ziagenista yliherkkyyssreaktion. Kirjoita alle lääkärin yhteystiedot:

Lääkärisi nimi puhelinnumero:

Jos oma lääkäri ei ole tavoitettavissa, kysy kiireellisesti neuvoa joltain muulta lääkäriltä (esim. lähimmän sairaalan ensiavusta).

Halutessasi yleistä Ziagenia koskevaa tietoa, ota yhteyttä:

GlaxoSmithKline Oy...puh.....

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Ziagen 300 mg kalvopäällysteiset tabletit abakaviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

TÄRKEÄÄ – yliherkkyysoireet

Ziagen sisältää abakaviiria (jota on vaikuttavana aineena myös esim. **Kivexa-**, **Triumeq-** ja **Trizivir-**nimisissä lääkkeissä). Jotkut abakaviiria ottavat henkilöt voivat saada **yliherkkyysoireen** (vakavan allergisen reaktion), joka voi olla hengenvaarallinen, jos he jatkavat abakaviiria sisältävien valmisteiden ottamista.

Lue huolellisesti kaikki otsikon ”Yliherkkyysoireet” alla oleva laatikoitu tieto kohdassa 4.

Ziagen-pakkaus sisältää **varoituskortin**, jolla muistutetaan sinua ja hoitohenkilökuntaa abakaviiriyliherkkyydestä. **Irrota kortti ja pidä se aina mukana.**

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ziagen on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ziagenia
3. Miten Ziagenia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ziagenin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ziagen on ja mihin sitä käytetään

Ziagenia käytetään HIV-infektion (ihmisen immuunikatovirus) hoitoon.

Abakaviiri kuuluu *nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymien estäjiksi* (englanninkielinen lyhenne *NRTI*) kutsuttuihin antiretroviruslääkkeisiin.

Ziagen ei paranna HIV-infektiota kokonaan; se vähentää virusten määrää kehossa ja pitää niiden määrän pienenä. Se myös lisää CD4-solujen määrää veressä. CD4-solut ovat valkosoluja, jotka edesauttavat kehosi kykyä torjua infektioita.

Ziagen ei vaikuta kaikkiin samalla tavalla. Lääkäri seuraa hoitosi tehokkuutta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ziagenia

Älä ota Ziagenia:

- jos olet **allerginen (yliherkkä)** abakaviirille (tai jollekin muulle abakaviiria sisältävälle lääkkeelle – kuten **Trizivirille**, **Triumeqille** tai **Kivexalle**) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Lue huolella kaikki yliherkkyysoireitä koskeva tieto kohdassa 4.

Tarkista lääkäriltä, jos arvelet tämän koskevan sinua.

Ole erityisen varovainen Ziagenin suhteen

Jotkut Ziagenia HIV:n hoitoon saavat ovat muita alttiimpia vakaville haittavaikutuksille. Huomioi, että riski voi olla suurempi:

- jos sinulla on keskivaikea tai **vaikea maksasairaus**
- jos sinulla on joskus ollut jokin **maksasairaus**, mukaan lukien hepatiitti B tai C.
- jos olet vakavasti **ylipainoinen** (erityisesti, jos olet nainen).
- jos sinulla on **vaikea munuaissairaus**.

Keskustele lääkärin kanssa, jos jokin ylläolevista koskee sinua. Sinun voi olla tarpeen käydä muita useammin tarkastuksissa ja verikokeissa lääkehoidon aikana. **Ks. lisätietoja kohdasta 4.**

Abakaviiriyliherkkyysoireet

Myös potilaat, joilla ei ole HLA-B*5701-geeniä, voivat saada **yliherkkyysoireiden** (vakavan allergisen reaktion).

Lue huolella kaikki yliherkkyysoireita koskeva tieto tämän pakkausselosteen kohdassa 4.

Sydänkohtausvaara

Ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että abakaviiri saattaa lisätä riskiä saada sydänkohtaus.

Kerro lääkärille, jos sinulla on sydänvaivoja, jos tupakoit tai jos sinulla on jokin sairaus, joka voi lisätä sydänsairauden riskiä, kuten korkea verenpaine tai diabetes. Älä lopeta Ziagen-hoitoa ellei lääkäri neuvo sinua tekemään niin.

Tarkkaile tärkeitä oireita

Joillekin HIV-lääkkeitä ottaville potilaille voi kehittyä muita terveydellisiä ongelmia, vakaviakin. Sinun pitää tietää, mitä merkkejä ja oireita on syytä tarkkailla Ziagen-hoidon aikana.

Lue kohta "Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoidon haittavaikutukset" tämän pakkausselosteen kohdassa 4.

Muut lääkevalmisteet ja Ziagen

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt **muuta lääkkeitä**, myös rohdosvalmisteita ja lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Muista kertoa lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos aloitat jonkin uuden lääkkeen käytön Ziagen-hoidon aikana.

Joillakin lääkkeillä on yhteisvaikutuksia Ziagenin kanssa

Näitä lääkkeitä ovat mm.:

- **fenytoiini**, joka on **epilepsialääke**.
Kerro lääkärille, jos otat fenytoiinia. Lääkäri voi seurata tilaasi tavallista tarkemmin Ziagen-hoidon aikana.
- **metadoni heroiinin korvauslääkkeenä**. Abakaviiri nopeuttaa metadonin poistumista elimistöstä. Jos otat metadonia, tilaasi seurataan vieroitusoireiden havaitsemiseksi. Metadoniannostasi voidaan joutua muuttamaan.
Kerro lääkärille, jos otat metadonia.
- **riosiguaatti, korkean verenpaineen hoito verisuonissa**, jotka kuljettavat verta sydäimestä keuhkoihin (keuhkovaltimot). Lääkärisi saattaa joutua pienentämään riosiguaattiannostasi, sillä abakaviiri voi suurentaa veren riosiguaattipitoisuuksia.

Raskaus

Ziagenia ei suositella käytettäväksi raskauden aikana. Ziagen ja sen kaltaiset lääkkeet voivat aiheuttaa haittavaikutuksia syntymättömille lapsille.

Jos olet ottanut Ziagenia raskauden aikana, lääkäri saattaa määrätä verikokeita sekä muita diagnostisia kokeita otettavaksi säännöllisesti lapsesi kehityksen seuraamiseksi. Lasten, joiden äidit ovat ottaneet

nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjiä raskauden aikana, saama hyöty lääkityksestä HIV:n tarttumisen estämiseksi on suurempi kuin lääkityksen haittavaikutukset.

Imetys

Imettämistä *ei suositella* HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä. Pieni määrä Ziagenin sisältämiä aineita voi myös erittyä rintamaitoon.

Jos imetät tai harkisette imettämistä, *keskustele asiasta* lääkärin kanssa *mahdollisimman pian*.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä koneita, jos tunnet olosi huonoksi.

Tärkeää tietoa joistain Ziagen-tablettien sisältämistä aineista

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annosyksikkö eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Ziagenia otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Niele tabletit veden kanssa. Ziagen voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jos et pysty nielemään tablettia/tabletteja, voit murskata sen/ne ja lisätä sen/ne pieneen määrään ruokaa tai juomaa ja ottaa koko annoksen välittömästi.

Pidä säännöllisesti yhteyttä lääkäriin

Ziagen auttaa pitämään tautisi hallinnassa. Sinun on otettava sitä joka päivä, jotta tautisi ei pahene. Voit silti saada muita tulehduksia ja HIV-infektioon liittyviä sairauksia.

Pidä yhteyttä lääkäriin, äläkä lopeta Ziagenin ottamista ilman lääkärin kehoitusta.

Kuinka paljon Ziagenia on otettava

Aikuiset, nuoret ja lapset, jotka painavat vähintään 25 kg

Tavallinen Ziagen-annos on 600 mg vuorokaudessa, ottaen joko yksi 300 mg tabletti kahdesti vuorokaudessa tai kaksi 300 mg tablettia kerran vuorokaudessa.

Vähintään yksivuotiaat lapset, jotka painavat alle 25 kg

Annos riippuu lapsesi painosta. Suositeltu annos on:

- **Vähintään 20 kg, mutta alle 25 kg painavat lapset:** Tavallinen Ziagen-annos on 450 mg vuorokaudessa ottaen joko 150 mg (puolikas tabletti) aamulla ja 300 mg (kokonainen tabletti) illalla, tai 450 mg (puolitoista tablettia) kerran vuorokaudessa lääkärin ohjeen mukaan.
- **Vähintään 14 kg, mutta alle 20 kg painavat lapset:** Tavallinen Ziagen-annos on 300 mg vuorokaudessa ottaen joko 150 mg (puolikas tabletti) kahdesti vuorokaudessa, tai 300 mg (kokonainen tabletti) kerran vuorokaudessa lääkärin ohjeen mukaan.

Tabletti voidaan jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

Yli kolme kuukautta vanhoja, alle 14 kg painavia lapsia ja niitä potilaita varten, joille on tarpeen pienentää annosta tai jotka eivät voi ottaa tabletteja, on saatavilla myös oraaliliuos (20 mg abakaviiria/ml).

Jos otat enemmän Ziagenia kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liikaa Ziagenia, kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle tai ota yhteyttä lähimmän sairaalan ensiapuun saadaksesi lisää ohjeita.

Jos unohdat ottaa Ziagenia

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se niin pian kuin muistat. Jatka sen jälkeen hoitoa kuten aikaisemmin. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

On tärkeää ottaa Ziagen säännöllisesti, koska jos otat sitä epäsäännöllisin välein, yliherkkyyksireaktion todennäköisyys voi kasvaa.

Jos olet lopettanut Ziagenin oton

Jos olet lopettanut Ziagenin oton mistä tahansa syystä – varsinkin siitä syystä, että koet saaneesi haittavaikutuksia tai siksi, että sinulla on muita sairauksia:

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin alat ottaa lääkettä uudestaan. Lääkäri tarkistaa, liittyivätkö oireesi yliherkkyyksireaktioon. Jos lääkäri on sitä mieltä, että ne ovat voineet liittyä siihen, **sinua kielletään koskaan enää ottamasta Ziagenia tai muuta abakaviiria sisältävää lääkettä (esim. Triumeqia, Triziviria tai Kivexaa).** On tärkeää, että noudatat tätä ohjetta.

Jos lääkäri sanoo, että voit aloittaa Ziagen-hoidon uudestaan, voi olla, että sinua pyydetään ottamaan ensimmäiset annokset paikassa, jossa on tarvittaessa saatavissa lääketieteellistä apua.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kun hoidetaan HIV-infektiota, voi olla vaikea sanoa johtuvatko oireet Ziagenista, muista samanaikaisesti otetuista lääkkeistä vai itse HIV-taudista. **Tästä syystä on erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille kaikista terveydessäsi tapahtuvista muutoksista.**

Myös potilaat, joilla ei ole HLA-B*5701-geeniä, voivat saada **yliherkkyyksireaktion** (vakavan allergisen reaktion), jota kuvataan tässä pakkausselosteessa laatikossa, jonka otsikkona on "Yliherkkyyksireaktiot". **On hyvin tärkeää, että luet ja ymmärrät tätä vakavaa reaktiota koskevan tiedon.**

Alla lueteltujen Ziagenin haittavaikutusten lisäksi HIV-yhdistelmähoiton aikana voi kehittyä muitakin tiloja.

On tärkeää lukea toisaalla tässä osassa oleva tieto kohdasta ”Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoiton haittavaikutukset”.

Yliherkkyyksireaktiot

Ziagen sisältää **abakaviiria** (jota on myös vaikuttavana aineena **Trizivirissa, Triumeqissa ja Kivexassa**). Abakaviiri voi aiheuttaa vakavan allergisen reaktion, joka tunnetaan yliherkkyyksireaktiona. Näitä yliherkkyyksireaktioita on havaittu useammin abakaviiria sisältäviä lääkkeitä käyttävillä henkilöillä.

Kuka saa näitä reaktioita?

Kuka tahansa Ziagenia saava potilas voi saada abakaviirista yliherkkyyksireaktion, joka voi olla hengenvaarallinen, jos Ziagen-hoitoa jatketaan.

Henkilöillä, joilla on **HLA-B*5701**-geeni, on suurempi todennäköisyys saada yliherkkyyksireaktio (mutta voit saada reaktion, vaikka sinulla ei olisi tätä geeniä). Sinulta pitäisi olla tarkistettu

geenitestillä, onko sinulla tämä geeni jo ennen kuin sinulle määrättiin Ziagenia. **Jos tiedät, että sinulla on tämä geeni, kerro tästä lääkärille ennen kuin otat Ziagenia.**

Noin 3–4 sadasta kliinisessä lääketutkimuksessa abakaviiria saaneesta potilaasta, jolla ei ollut HLA-B*5701-geeniä, sai yliherkkyysoireita.

Millaisia reaktion oireet ovat?

Yleisimpiä oireita ovat:

- **kuume ja ihottuma.**

Muita yleisiä oireita ovat:

- pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakivut, voimakas väsymys.

Muita oireita ovat mm.:

Nivel- tai lihaskivut, kaulan alueen turpoaminen, hengenahdistus, kurkkukipu, yskä, satunnaiset päänsäryt, silmätulehdukset (konjunktiviitti), haavaumat suussa, matala verenpaine, käsien tai jalkojen kihelmöinti tai puutuminen.

Koska näitä yliherkkyysoireita tapahtuu?

Yliherkkyysoireet voi alkaa koska tahansa Ziagen-hoidon aikana, mutta se on todennäköisempi kuuden ensimmäisen hoitoviikon aikana.

Jos hoidat lasta, joka saa Ziagen-hoitoa, on tärkeää, että ymmärrät yliherkkyysoireita koskevan tiedon. Jos lapsesi saa alla kuvattuja oireita, on ehdottoman tärkeää, että noudatat annettuja ohjeita.

Ota heti yhteyttä lääkäriin:

1 jos saat ihottumaa TAI

2 jos saat oireita vähintään kahdesta seuraavasta oireiryhmästä:

- kuume
- hengenahdistus, kurkkukipu tai yskä
- pahoinvointi tai oksentelu, ripuli tai vatsakivut
- voimakas väsymys tai särky tai yleinen sairauden tunne.

Lääkäri voi kehottaa sinua lopettamaan Ziagen-hoidon.

Jos olet lopettanut Ziagenin oton

Jos olet lopettanut Ziagenin oton yliherkkyysoireiden vuoksi, et saa **KOSKAAN ENÄÄ ottaa Ziagenia tai muita abakaviiria sisältäviä lääkkeitä (esim. Triziviria, Triumeqia tai Kivexaa)**. Jos otat, verenpaineesi voi laskea vaarallisen alaksi jo tuntien sisällä ja tämä voi johtaa kuolemaan.

Jos olet lopettanut Ziagenin käytön mistä syystä tahansa – varsinkin, koska koit, että sait haittavaikutuksia tai koska sinulla oli muita sairauksia:

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat hoidon uudestaan. Lääkäri tarkistaa liittyyvätkö oireesi yliherkkyysoireisiin. Jos lääkäri on sitä mieltä, että ne ovat voineet olla yliherkkyysoireiden oireita, **sinua kielletään koskaan ottamasta Ziagenia tai muita abakaviiria sisältäviä lääkkeitä (esim. Triziviria, Triumeqia tai Kivexaa) uudestaan.** On tärkeää, että noudatat tätä ohjetta.

Joskus henkilöt, joilla on ollut vain yksi varoituskortin oireista ennen hoidon lopettamista ja jotka ovat aloittaneet abakaviirihoidon uudestaan, ovat saaneet yliherkkyysoireita.

Erittäin harvoin myös sellaiset henkilöt, jotka ovat aiemmin ottaneet abakaviiria sisältäviä lääkkeitä ilman yliherkkyysoireita, ovat saaneet yliherkkyysoireita, kun he ovat aloittaneet näiden lääkkeiden oton uudestaan.

Jos lääkäri on sitä mieltä, että voit aloittaa Ziagen-hoidon uudestaan, voi olla, että sinua pyydetään

ottamaan ensimmäiset annokset paikassa, jossa on tarvittaessa saatavana lääketieteellistä apua.

Jos olet yliherkkä Ziagenille, palauta kaikki käyttämättömät Ziagen-tablettisi hävitettäväksi turvallisesti. Kysy ohjeita lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Ziagen-pakkaus sisältää **varoituskortin**, jolla muistutetaan sinua ja hoitohenkilökuntaa yliherkkyyksireaktioista. **Irrota tämä kortti ja pidä se aina mukana.**

Yleiset hättävähäikutukset

Näitä voi olla **enintään yhdellä kymmenestä:**

- yliherkkyyksireaktio
- pahoinvointi
- päänsärky
- oksentelu
- ripuli
- ruokahaluttomuus
- väsymys, voimattomuus
- kuume
- ihottuma.

Harvinaiset hättävähäikutukset

Näitä voi olla **enintään yhdellä tuhannesta:**

- haimatulehdus (*pankreatiitti*).

Hyvin harvinaiset hättävähäikutukset

Näitä voi olla **enintään yhdellä kymmenestä tuhannesta:**

- Ihottuma, joka voi muodostaa rakkuloita ja näyttää pieniltä maalitauluilta (keskellä tumma läikkä, jonka ympärillä vaaleampi alue ja reunoilla tumma rinki) (*erythema multiforme*)
- laajalle levinnyt ihottuma, jossa on rakkuloita ja jossa iho kuoriutuu, erityisesti suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten alueelta (*Stevens-Johnsonin oireyhtymä*) ja vielä vaikeampi muoto ihottumaa, jossa ihoa kuoriutuu yli 30 %:lla kehon alueesta (*toksinen epidermaalinen nekrolyysi*)
- maitohapposidoosi (liikaa maitohappoa veressä).

Jos havaitset tällaisia oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Jos saat hättävähäikutuksia

Jos havaitset sellaisia hättävähäikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa tai kokemasi hättävähäikutus on vaikea, **kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.**

Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoiton hättävähäikutukset

Yhdistelmähoito, jossa on Ziagen yhtenä lääkkeenä voi aiheuttaa muita tautitiloja HIV-hoidon aikana.

Infektion ja tulehduksen oireet

Vanhat infektiot voivat uusia

Henkilöillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS), kehon puolustusmekanismi on heikko ja siten heidän todennäköisyytensä saada vakavia infektiota (*opportunisti-infektioita*) on muita suurempi. Kun tällaiset henkilöt aloittavat hoidon, he voivat huomata, että vanhat, piilossa pysyneet infektiot uusivat ja aiheuttavat tulehduksen merkkejä ja oireita. Nämä oireet aiheutuvat todennäköisesti siitä, että kehon puolustusjärjestelmä vahvistuu ja keho alkaa taistella näitä infektiota vastaan. Oireita ovat yleensä **kuume** ja joitakin seuraavista:

- päänsärky
- vatsakipu
- hengitysvaikeudet.

Harvinaisissa tapauksissa immuunijärjestelmä voi vahvistuessaan hyökätä myös terveitä kudoksia vastaan (*autoimmuunisairaudet*). Autoimmuunisairauksien oireet voivat ilmetä useita kuukausia HIV-infektion hoidon aloittamisen jälkeen. Oireita voivat olla:

- sydämentykytys (nopea tai epäsäännöllinen syke) tai vapina
- yliaktiivisuus (liiallinen levottomuus tai liikehdintä)
- käsistä tai jaloista alkavaa heikkoutta, joka etenee kohti vartaloa.

Jos saat infektiioireita Ziagen-hoidon aikana:

Kerro heti lääkärille. Älä ota muita lääkkeitä infektion hoitoon ilman lääkärin ohjeita.

Sinulla voi olla luusto-ongelmia

Joillekin HIV-yhdistelmähoitoa saaville henkilöille kehittyy *osteonekroosiksi* kutsuttu tila. Tällöin osa luukudoksesta kuolee, koska luuston verenkierto on heikentynyt. Tämä tila on todennäköisempi henkilöillä:

- jotka ovat saaneet yhdistelmähoitoa pitkään
- jotka saavat myös kortikosteroideiksi kutsuttuja lääkkeitä tulehdusten hoitoon
- jotka käyttävät alkoholia
- joilla on hyvin heikko puolustusjärjestelmä
- jotka ovat ylipainoisia.

Osteonekroosin oireita ovat:

- nivelten jäykkyys
- säröt ja kivut (erityisesti lonkan, polvien tai hartioiden)
- liikkumisen vaikeus.

Jos havaitset jonkun yllämainituista oireista:

Kerro asiasta lääkärille.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ziagenin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ziagen sisältää

Ziagen 300 mg kalvopäällysteisten, jakourteellisten tablettien vaikuttava aine on abakaviiri (sulfaattina).

Muut aineet ovat: tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi. Tabletin kalvopäällyys: triasetiini, hypromelloosi, titaanidioksidi, polysorbaatti 80, rautaoksidi (keltainen väriaine).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Ziagen kalvopäällysteisissä tableteissa on molemmilla puolilla kaiverrus 'GX 623'. Jakourteelliset tabletit ovat keltaisia ja kapselinmallisia. Ne on pakattu 60 tabletin läpipainopakkauksiin.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Puola

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Ziagen 20 mg/ml oraaliliuos abakaviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

TÄRKEÄÄ – yliherkkyysoireet

Ziagen sisältää abakaviiria (jota on vaikuttavana aineena myös esim. **Kivexa-**, **Triumeq-** ja **Trizivir-**nimisissä lääkkeissä). Jotkut abakaviiria ottavat henkilöt voivat saada **yliherkkyysoireen** (vakavan allergisen reaktion), joka voi olla hengenvaarallinen, jos he jatkavat abakaviiria sisältävien valmisteiden ottamista.

Lue huolellisesti kaikki otsikon ”Yliherkkyysoireet” alla oleva laatikoitu tieto kohdassa 4.

Ziagen-pakkaus sisältää **varoituskortin**, jolla muistutetaan sinua ja hoitohenkilökuntaa abakaviiriyliherkkyydestä. **Irrota kortti ja pidä se aina mukana.**

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ziagen on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ziagenia
3. Miten Ziagenia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ziagenin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ziagen on ja mihin sitä käytetään

Ziagenia käytetään HIV-infektion (ihmisen immuunivirus) hoitoon.

Abakaviiri kuuluu *nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymien estäjiksi* (englanninkielinen lyhenne *NRTI*) kutsuttuihin antiretroviruslääkkeisiin.

Ziagen ei paranna HIV-infektiota kokonaan; se vähentää virusten määrää kehossa ja pitää niiden määrän pienenä. Se myös lisää CD4-solujen määrää veressä. CD4-solut ovat valkosoluja, jotka edesauttavat kehosi kykyä torjua infektioita.

Ziagen ei vaikuta kaikkiin samalla tavalla. Lääkäri seuraa hoitosi tehokkuutta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ziagenia

Älä ota Ziagenia:

- **jos olet allerginen (yliherkkä)** abakaviirille (tai jollekin muulle abakaviiria sisältävälle lääkkeelle – kuten **Trizivirille**, **Triumeqille** tai **Kivexalle**) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Lue huolella kaikki yliherkkyysoireitä koskeva tieto kohdassa 4.

Tarkista lääkäriltä, jos arvelet tämän koskevan sinua.

Ole erityisen varovainen Ziagenin suhteen

Jotkut Ziagenia HIV:n hoitoon saavat ovat muita alttiimpia vakaville haittavaikutuksille. Huomioi, että riski voi olla suurempi:

- jos sinulla on keskivaikea tai **vaikea maksasairaus**
- jos sinulla on joskus ollut jokin **maksasairaus**, mukaan lukien hepatiitti B tai C.
- jos olet vakavasti **ylipainoinen** (erityisesti, jos olet nainen).
- jos sinulla on **vaikea munuaissairaus**.

Keskustele lääkärin kanssa, jos jokin ylläolevista koskee sinua. Sinun voi olla tarpeen käydä muita useammin tarkastuksissa ja verikokeissa lääkehoidon aikana. **Ks. lisätietoja kohdasta 4.**

Abakaviiriyliherkkyysoireet

Myös potilaat, joilla ei ole HLA-B*5701-geeniä, voivat saada **yliherkkyysoireiden** (vakavan allergisen reaktion).

Lue huolella kaikki yliherkkyysoireita koskeva tieto tämän pakkausselosteen kohdassa 4.

Sydänkohtausvaara

Ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että abakaviiri saattaa lisätä riskiä saada sydänkohtaus.

Kerro lääkärille, jos sinulla on sydänvaivoja, jos tupakoit tai jos sinulla on jokin sairaus, joka voi lisätä sydänsairauden riskiä, kuten korkea verenpaine tai diabetes. Älä lopeta Ziagen-hoitoa ellei lääkäri neuvo sinua tekemään niin.

Tarkkaile tärkeitä oireita

Joillekin HIV-lääkkeitä ottaville potilaille voi kehittyä muita terveydellisiä ongelmia, vakaviakin. Sinun pitää tietää, mitä merkkejä ja oireita on syytä tarkkailla Ziagen-hoidon aikana.

Lue kohta "Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoidon haittavaikutukset" tämän pakkausselosteen kohdassa 4.

Muut lääkevalmisteet ja Ziagen

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt **muuta lääkkeitä**, myös rohdosvalmisteita ja lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Muista kertoa lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos aloitat jonkin uuden lääkkeen käytön Ziagen-hoidon aikana.

Joillakin lääkkeillä on yhteisvaikutuksia Ziagenin kanssa

Näitä lääkkeitä ovat mm.:

- **fenytoiini**, joka on **epilepsialääke**.
Kerro lääkärille, jos otat fenytoiinia. Lääkäri voi seurata tilaasi tavallista tarkemmin Ziagen-hoidon aikana.
- **metadoni heroiinin korvauslääkkeenä**. Abakaviiri nopeuttaa metadonin poistumista elimistöstä. Jos otat metadonia, tilaasi seurataan vieroitusoireiden havaitsemiseksi. Metadoniannostasi voidaan joutua muuttamaan.
Kerro lääkärille, jos otat metadonia.
- **riosiguaatti, korkean verenpaineen hoito verisuonissa**, jotka kuljettavat verta sydäimestä keuhkoihin (keuhkovaltimot). Lääkärisi saattaa joutua pienentämään riosiguaattiannostasi, sillä abakaviiri voi suurentaa veren riosiguaattipitoisuuksia.

Raskaus

Ziagenia ei suositella käytettäväksi raskauden aikana. Ziagen ja sen kaltaiset lääkkeet voivat aiheuttaa haittavaikutuksia syntymättömille lapsille.

Jos olet ottanut Ziagenia raskauden aikana, lääkäri saattaa määrätä verikokeita sekä muita diagnostisia kokeita otettavaksi säännöllisesti lapsesi kehityksen seuraamiseksi. Lasten, joiden äidit ovat ottaneet nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjiä raskauden aikana, saama hyöty lääkityksestä HIV:n tarttumisen estämiseksi on suurempi kuin lääkityksen haittavaikutukset.

Imetys

Imettämistä *ei suositella* HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä. Pieni määrä Ziagenin sisältämiä aineita voi myös erittyä rintamaitoon.

Jos imetät tai harkitsset imettämistä, *keskustele asiasta* lääkärin kanssa *madollisimman pian*.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä koneita, jos tunnet olosi huonoksi.

Tärkeää tietoa Ziagen oraaliuoksen sisältämistä aineista

Tämä lääke sisältää makeutusaineena sorbitolia (noin 5 g yhdessä 15 ml annoksessa), millä voi olla lievä laksatiivinen vaikutus. Älä ota sorbitolia sisältäviä lääkkeitä, jos sinulla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi. Sorbitolissa on energiaa 2,6 kcal/g.

Ziagen sisältää myös säilytysaineita (*parahydroksibentsoaatteja*), jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneinä).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annosyksikkö eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Ziagen oraaliuosis sisältää 50 mg/ml propyleeniglykolia. Annossuositusten mukaisesti otettuna yksi 15 ml:n annos sisältää noin 750 mg propyleeniglykolia.

- Jos lapsesi on alle 5-vuotias, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen tämän lääkkeen antoa, erityisesti jos käytössä on muita lääkkeitä, jotka sisältävät propyleeniglykolia tai alkoholia.
- Jos olet raskaana tai imetät, älä ota tätä lääkettä ilman lääkärin suositusta. Lääkäri saattaa seurata hoitoasi erityisen tarkasti, kun käytät tätä lääkevalmistetta.
- Jos sinulla on maksa- tai munuaissairaus, älä ota tätä lääkettä ilman lääkärin suositusta. Lääkäri saattaa seurata hoitoasi erityisen tarkasti, kun käytät tätä lääkevalmistetta.

3. Miten Ziagenia otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Ziagen voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Pidä säännöllisesti yhteyttä lääkäriin

Ziagen auttaa pitämään tautisi hallinnassa. Sinun on otettava sitä joka päivä, jotta tautisi ei pahene. Voit silti saada muita tulehduksia ja HIV-infektioon liittyviä sairauksia.

Pidä yhteyttä lääkäriin, äläkä lopeta Ziagenin ottamista ilman lääkärin kehotusta.

Kuinka paljon Ziagenia on otettava

Aikuiset, nuoret ja lapset, jotka painavat vähintään 25 kg

Tavallinen Ziagen-annos on 600 mg (30 ml) vuorokaudessa ottaen joko 300 mg (15 ml) kahdesti vuorokaudessa tai 600 mg (30 ml) kerran vuorokaudessa.

Vähintään 3 kuukauden ikäiset lapset, jotka painavat alle 25 kg

Annos riippuu lapsen painosta. Suositeltu annos on 8 mg/kg kahdesti vuorokaudessa, tai 16 mg/kg kerran vuorokaudessa, korkeintaan yhteensä 600 mg vuorokaudessa.

Miten mitata annos ja ottaa lääke

Käytä pakkauksessa olevaa mittaruiskua mitataksesi annoksesi tarkasti. Täysinäisenä mittaruiskussa on 10 ml oraaliliuosta.

1. Poista ruiskun/välikappaleen muovikalvo.
2. **Poista pullon korkki.** Laita se talteen.
3. Irrota välikappale ruiskusta.
4. Pidä pullo tukevasti pystyssä. **Työnnä muovinen välikappale pullon kaulaan.**
5. **Kiinnitä ruisku** tukevasti välikappaleeseen.
6. Käännä pullo ylösalaisin.
7. **Vedä mittaruiskun mäntää**, kunnes mittaruiskussa on ensimmäinen osa kokonaisannoksestasi.
8. Käännä pullo oikeinpäin ja **irrota ruisku** välikappaleesta.
9. **Laita ruisku suuhun** ja sijoita ruiskun kärki posken sisäpuolelle. **Paina mäntää hitaasti** niin, että lääkkeen nieleminen on mahdollista. **Älä** työnnä ruiskua liian kovaa siten, että lääke menee nopeasti kurkkuun tai se voi mennä ”väärään kurkkuun”.
10. **Pese ruisku huolellisesti jokaisen tyhjennyksen jälkeen.**
11. **Toista kohdat 5-10** samalla tavalla, kunnes olet ottanut koko annoksen. *Esim. jos annoksesi on 30 ml, joudut ottamaan kolme kokonaista ruiskullista lääkettä.*
12. Koko annoksen ottamisen jälkeen pese ruisku huolellisesti puhtaalla vedellä. Anna sen kuivua täysin ennen kuin käytät sitä uudestaan.
13. Jätä välikappale paikoilleen ja **laita pullon korkki tiukasti kiinni.**

Jos otat enemmän Ziagenia kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liikaa Ziagenia, kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle tai ota yhteyttä lähimmän sairaalan ensiapuun saadaksesi lisää ohjeita.

Jos unohdat ottaa Ziagenia

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se niin pian kuin muistat. Jatka sen jälkeen hoitoa kuten aikaisemmin. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

On tärkeää ottaa Ziagen säännöllisesti, koska jos otat sitä epäsäännöllisin välein, yliherkkyysoireyksen todennäköisyys voi kasvaa.

Jos olet lopettanut Ziagenin oton

Jos olet lopettanut Ziagenin oton mistä tahansa syystä – varsinkin siitä syystä, että koet saaneesi haittavaikutuksia tai siksi, että sinulla on muita sairauksia:

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin alat ottaa lääkettä uudestaan. Lääkäri tarkistaa, liittyivätkö oireesi yliherkkyysoireyksiin. Jos lääkäri on sitä mieltä, että ne ovat voineet liittyä siihen, **sinua kielletään koskaan enää ottamasta Ziagenia tai muuta abakaviiria sisältävää lääkettä (esim. Triumeqia, Triziviria tai Kivexaa).** On tärkeää, että noudatat tätä ohjetta.

Jos lääkäri sanoo, että voit aloittaa Ziagen-hoidon uudestaan, voi olla, että sinua pyydetään ottamaan ensimmäiset annokset paikassa, jossa on tarvittaessa saatavissa lääketieteellistä apua.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kun hoidetaan HIV-infektiota, voi olla vaikea sanoa johtuvatko oireet Ziagenista, muista samanaikaisesti otetuista lääkkeistä vai itse HIV-taudista. **Tästä syystä on erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille kaikista terveydessäsi tapahtuvista muutoksista.**

Myös potilaat, joilla ei ole HLA-B*5701-geeniä, voivat saada **yliherkkyyksireaktion** (vakavan allergisen reaktion), jota kuvataan tässä pakkausselosteessa laatikossa, jonka otsikkona on "Yliherkkyyksireaktiot". **On hyvin tärkeää, että luet ja ymmärrät tätä vakavaa reaktiota koskevan tiedon.**

Alla lueteltujen Ziagenin haittavaikutusten lisäksi HIV-yhdistelmähoidon aikana voi kehittyä muitakin tiloja.

On tärkeää lukea toisaalla tässä osassa oleva tieto kohdasta ”Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoidon haittavaikutukset”.

Yliherkkyyksireaktiot

Ziagen sisältää abakaviiria (jota on myös vaikuttavana aineena **Trizivirissa, Triumeqissa ja Kivexassa**). Abakaviiri voi aiheuttaa vakavan allergisen reaktion, joka tunnetaan yliherkkyyksireaktiona. Näitä yliherkkyyksireaktioita on havaittu useammin abakaviiria sisältäviä lääkkeitä käyttävillä henkilöillä.

Kuka saa näitä reaktioita?

Kuka tahansa Ziagenia saava potilas voi saada abakaviirista yliherkkyyksireaktion, joka voi olla hengenvaarallinen, jos Ziagen-hoitoa jatketaan.

Henkilöillä, joilla on **HLA-B*5701-geeni**, on suurempi todennäköisyys saada yliherkkyyksireaktio (mutta voit saada reaktion, vaikka sinulla ei olisi tätä geeniä). Sinulta pitäisi olla tarkistettu geenitestillä, onko sinulla tämä geeni jo ennen kuin sinulle määrättiin Ziagenia. **Jos tiedät, että sinulla on tämä geeni, kerro tästä lääkärille ennen kuin otat Ziagenia.**

Noin 3–4 sadasta kliinisessä lääketutkimuksessa abakaviiria saaneesta potilaasta, jolla ei ollut HLA-B*5701-geeniä, sai yliherkkyyksireaktion.

Millaisia reaktion oireet ovat?

Yleisimpiä oireita ovat:

- **kuume ja ihottuma.**

Muita yleisiä oireita ovat:

- pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakivut, voimakas väsymys.

Muita oireita ovat mm.:

Nivel- tai lihaskivut, kaulan alueen turpoaminen, hengenahdistus, kurkkukipu, yskä, satunnaiset päänsäryt, silmätulehdukset (konjunktiviitti), haavaumat suussa, matala verenpaine, käsien tai jalkojen kihelmöinti tai puutuminen.

Koska näitä yliherkkyyksireaktioita tapahtuu?

Yliherkkyyksireaktio voi alkaa koska tahansa Ziagen-hoidon aikana, mutta se on todennäköisempi kuuden ensimmäisen hoitoviikon aikana.

Jos hoidat lasta, joka saa Ziagen-hoitoa, on tärkeää, että ymmärrät yliherkkyyksireaktiota koskevan tiedon. Jos lapsesi saa alla kuvattuja oireita, on ehdottoman tärkeää, että noudatat annettuja ohjeita.

Ota heti yhteyttä lääkäriin:

1 jos saat ihottumaa TAI

2 jos saat oireita vähintään kahdesta seuraavasta oireryhmästä:

- kuume

- hengenahdistus, kurkkukipu tai yskä
- pahoinvointi tai oksentelu, ripuli tai vatsakivut
- voimakas väsymys tai särky tai yleinen sairauden tunne.

Lääkäri voi kehottaa sinua lopettamaan Ziagen-hoidon.

Jos olet lopettanut Ziagenin oton

Jos olet lopettanut Ziagenin oton yliherkkyysoireiden vuoksi, **et saa KOSKAAN ENÄÄ ottaa Ziagenia tai muita abakaviiria sisältäviä lääkkeitä (esim. Triziviria, Triumeqia tai Kivexaa).** Jos otat, verenpaineesi voi laskea vaarallisen alaksi jo tuntien sisällä ja tämä voi johtaa kuolemaan.

Jos olet lopettanut Ziagenin käytön mistä syystä tahansa – varsinkin, koska koit, että sait haittavaikutuksia tai koska sinulla oli muita sairauksia:

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat hoidon uudestaan. Lääkäri tarkistaa liittyivätkö oireesi yliherkkyysoireisiin. Jos lääkäri on sitä mieltä, että ne ovat voineet olla yliherkkyysoireita, **sinua kielletään koskaan ottamasta Ziagenia tai muita abakaviiria sisältäviä lääkkeitä (esim. Triziviria, Triumeqia tai Kivexaa) uudestaan.** On tärkeää, että noudatat tätä ohjetta.

Joskus henkilöt, joilla on ollut vain yksi varoituskortin oireista ennen hoidon lopettamista ja jotka ovat aloittaneet abakaviirihoidon uudestaan, ovat saaneet yliherkkyysoireiden.

Erittäin harvoin myös sellaiset henkilöt, jotka ovat aiemmin ottaneet abakaviiria sisältäviä lääkkeitä ilman yliherkkyysoireiden oireita, ovat saaneet yliherkkyysoireiden, kun he ovat aloittaneet näiden lääkkeiden oton uudestaan.

Jos lääkäri on sitä mieltä, että voit aloittaa Ziagen-hoidon uudestaan, voi olla, että sinua pyydetään ottamaan ensimmäiset annokset paikassa, jossa on tarvittaessa saatavana lääketieteellistä apua.

Jos olet yliherkkä Ziagenille, palauta käyttämätön Ziagen-oraaliliuos hävitettäväksi turvallisesti. Kysy ohjeita lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Ziagen-pakkaus sisältää **varoituskortin**, jolla muistutetaan sinua ja hoitohenkilökuntaa yliherkkyysoireista. **Irrota tämä kortti ja pidä se aina mukana.**

Yleiset haittavaikutukset

Näitä voi olla **enintään yhdellä kymmenestä:**

- yliherkkyysoireiden
- pahoinvointi
- päänsärky
- oksentelu
- ripuli
- ruokahaluttomuus
- väsymys, voimattomuus
- kuume
- ihottuma.

Harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi olla **enintään yhdellä tuhannesta:**

- haimatulehdus (*pankreatiitti*).

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi olla **enintään yhdellä kymmenestä tuhannesta:**

- Ihottuma, joka voi muodostaa rakkuloita ja näyttää pieniltä maalitauluilta (keskellä tumma läikkä, jonka ympärillä vaaleampi alue ja reunoiilla tumma rinki) (*erythema multiforme*)

- laajalle levinnyt ihottuma, jossa on rakkuloita ja jossa iho kuoriutuu, erityisesti suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten alueelta (*Stevens-Johnsonin oireyhtymä*) ja vielä vaikeampi muoto ihottumaa, jossa ihoa kuoriutuu yli 30 %:lla kehon alueesta (*toksinen epidermaalinen nekrolyysi*)
- maitohapposidoosi (liikaa maitohappoa veressä).

Jos havaitset tällaisia oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Jos saat haittavaikutuksia

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa tai kokemasi haittavaikutus on vaikea, **kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.**

Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoidon haittavaikutukset

Yhdistelmähoito, jossa on Ziagen yhtenä lääkkeenä voi aiheuttaa muita tautitiloja HIV-hoidon aikana.

Infektion ja tulehduksen oireet

Vanhat infektiot voivat uusia

Henkilöillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS), kehon puolustusmekanismi on heikko ja siten heidän todennäköisyytensä saada vakavia infektioita (*opportunisti-infektioita*) on muita suurempi. Kun tällaiset henkilöt aloittavat hoidon, he voivat huomata, että vanhat, piilossa pysyneet infektiot uusivat ja aiheuttavat tulehduksen merkkejä ja oireita. Nämä oireet aiheutuvat todennäköisesti siitä, että kehon puolustusjärjestelmä vahvistuu ja keho alkaa taistella näitä infektioita vastaan. Oireita ovat yleensä **kuume** ja joitakin seuraavista:

- päänsärky
- vatsakipu
- hengitysvaikeudet.

Harvinaisissa tapauksissa immuunijärjestelmä voi vahvistuessaan hyökätä myös terveitä kudoksia vastaan (*autoimmuunisairaudet*). Autoimmuunisairauksien oireet voivat ilmetä useita kuukausia HIV-infektion hoidon aloittamisen jälkeen. Oireita voivat olla:

- sydämentykytys (nopea tai epäsäännöllinen syke) tai vapina
- yliaktiivisuus (liiallinen levottomuus tai liikehdintä)
- käsistä tai jaloista alkavaa heikkoutta, joka etenee kohti vartaloa.

Jos saat infektio-oireita Ziagen-hoidon aikana:

Kerro heti lääkärille. Älä ota muita lääkkeitä infektion hoitoon ilman lääkärin ohjeita.

Sinulla voi olla luusto-ongelmia

Joillekin HIV-yhdistelmähoitoa saaville henkilöille kehittyy *osteonekroosiksi* kutsuttu tila. Tällöin osa luukudoksesta kuolee, koska luuston verenkierto on heikentynyt. Tämä tila on todennäköisempi henkilöillä:

- jotka ovat saaneet yhdistelmähoitoa pitkään
- jotka saavat myös kortikosteroideiksi kutsuttuja lääkkeitä tulehdusten hoitoon
- jotka käyttävät alkoholia
- joilla on hyvin heikko puolustusjärjestelmä
- jotka ovat ylipainoisia.

Osteonekroosin oireita ovat:

- nivelten jäykkyys
- säryt ja kivut (erityisesti lonkan, polvien tai hartioiden)
- liikkumisen vaikeus.

Jos havaitset jonkun yllämainituista oireista:

Kerro asiasta lääkärille.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ziagenin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Käyttämätön lääke on hävitettävä kaksi kuukautta pakkauksen avaamisesta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ziagen sisältää

Millilitrassa Ziagen oraaliliuosta on 20 mg vaikuttavaa ainetta, abakaviiria (sulfaattina).

Muut aineet ovat sorbitoli 70 % (E420), sakkariinatrium, natriumsitraatti, vedetön sitruunahappo, metyyli parahydroksibentsoaatti (E218), propyyli parahydroksibentsoaatti (E216), propyleeniglykoli (E1520), maltodekstriini, maitohappo, glyserolitrasettaatti sekä keinotekoinen mansikan ja banaanin makuinen makuaine ja puhdistettu vesi, natriumhydroksidi ja/tai kloorivetyhappo pH:n säätämiseksi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Ziagen oraaliliuos on kirkas tai kellertävä liuos, jonka väri saattaa muuttua ruskeaksi ajan myötä ja joka maistuu mansikalta/banaanilta. Ziagen oraaliliuos on pahvikotelossa, jossa on valkoinen polyetyleenipullo, jossa on turvakorkki. Pullossa on 240 ml (20 mg abakaviiria /ml) liuosta. Pakkauksessa on 10 ml:n annostelumitta ja muovinen välikappale sen liittämiseksi pulloon.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

ViiV Healthcare Trading Services UK Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

Eesti
ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

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

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

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

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

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

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

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

Portugal
ViiVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viihealthcare.com

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

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

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

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.