

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ziagen 300 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadržava 300 mg abakavira (u obliku abakavirsulfata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tablete).

Žute, bikonveksne tablete u obliku kapsule, s razdjelnom crtom i s utisnutom oznakom "GX 623" na obje strane.

Tableta se može razdijeliti na jednake polovice.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ziagen je indiciran u liječenju odraslih osoba, adolescenata i djece s infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV) kao dio kombinacijske antiretrovirusne terapije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Prikaz koristi lijeka Ziagen uglavnom se temelji na rezultatima studija provedenih u odraslih prethodno neliječenih bolesnika pri režimu doziranja dvaput na dan u kombinaciji s drugim lijekovima (vidjeti dio 5.1).

Prije započinjanja liječenja abakavirom, za svakog bolesnika zaraženog virusom HIV-a, bez obzira na rasno podrijetlo, treba odrediti je li nositelj alela HLA-B*5701 (vidjeti dio 4.4). Abakavir se ne smije primijeniti u bolesnika koji su nositelji alela HLA-B*5701.

4.2 Doziranje i način primjene

Ziagen treba propisivati liječnik koji ima iskustva u liječenju HIV infekcije.

Ziagen se može uzimati s ili bez hrane.

Kako bi se osigurala primjena cjelokupne doze, tableta (tablete) se treba progutati cijela bez prethodnog drobljenja.

Ziagen je dostupan također u obliku oralne otopine za primjenu kod djece iznad 3 mjeseca starosti i težine manje od 14 kg i za bolesnike za koje tableta nije prikladna.

Alternativno, za bolesnike koji nisu u mogućnosti progutati tabletu cijelu, tableta (tablete) se mogu zdrobiti i dodati maloj količini kašaste hrane ili tekućine, te se sva količina mora odmah progutati (vidjeti dio 5.2).

Odrasli, adolescenti i djeca (tjelesne težine najmanje 25 kg):

Preporučena doza lijeka Ziagen je 600 mg na dan, primijenjeno kao 300 mg (jedna tableta) dvaput na dan ili 600 mg (dvije tablete) jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Djeca (tjelesne težine manje od 25 kg):

Za Ziagen tablete preporučuje se doziranje prema tjelesnoj težini.

Djeca tjelesne težine od ≥ 20 kg do < 25 kg: Preporučena doza je 450 mg na dan. Može se primijeniti kao 150 mg (pola tablete) ujutro i 300 mg (jedna cijela tableta) navečer ili kao 450 mg (jedna i pol tableta) jedanput na dan.

Djeca tjelesne težine od 14 do < 20 kg: Preporučena doza je 300 mg na dan. Može se primijeniti kao 150 mg (pola tablete) dvaput na dan ili kao 300 mg (jedna cijela tableta) jedanput na dan.

Djeca mlađa od 3 mjeseca: Kliničko iskustvo s primjenom lijeka u djece mlađe od 3 mjeseca je ograničeno i nedostatno za davanje specifičnih preporuka za doziranje (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici koji prelaze s režima doziranja dvaput na dan na režim doziranja jedanput na dan trebaju uzeti preporučenu dozu za primjenu jedanput na dan (kako je prethodno opisano) približno 12 sati nakon posljednje doze koja se primjenjuje dvaput na dan, a zatim nastaviti uzimati preporučenu dozu za primjenu jedanput na dan (kako je prethodno opisano) približno svaka 24 sata. Pri povratku na režim doziranja dvaput na dan, bolesnik treba uzeti preporučenu dozu za primjenu dvaput na dan približno 24 sata nakon posljednje doze koja se primjenjuje jedanput na dan.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Ziagen u bolesnika s poremećajem funkcije bubrega. Međutim, treba izbjegavati primjenu lijeka Ziagen u bolesnika s krajnjim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre

Abakavir se metabolizira primarno u jetri. Ne može se dati konačna preporuka za doziranje u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh vrijednost 5-6). Nema kliničkih podataka za bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre, stoga se primjena abakavira ne preporučuje osim ako se procijeni da je neophodna. Bolesnike s blagim oštećenjem jetre koji koriste abakavir potrebno je pažljivo pratiti, uključujući praćenje razine abakavira u plazmi, ako je moguće (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Starije osobe

Farmakokinetički podaci u bolesnika starijih od 65 godina trenutno nisu dostupni.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na abakavir ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Vidjeti dijelove 4.4 i 4.8.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti (vidjeti i dio 4.8)

Abakavir se povezuje s rizikom od reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8), koje karakteriziraju vrućica i/ili osip praćeni drugim simptomima koji upućuju na zahvaćenost većeg broja organa. Kod primjene abakavira primijećene su reakcije preosjetljivosti. Neke od njih bile su opasne po život, a u rijetkim su slučajevima imale i smrtni ishod ako nisu bile adekvatno zbrinute.

Rizik od pojave reakcija preosjetljivosti na abakavir je visok u bolesnika s pozitivnim nalazom na alel HLA-B*5701. Međutim, reakcije preosjetljivosti na abakavir prijavljene su s nižom učestalošću i u bolesnika koji nisu nositelji tog alela.

Stoga se uvijek treba pridržavati sljedećih smjernica:

- Status HLA-B*5701 mora se uvijek dokumentirati prije početka liječenja.
- Liječenje lijekom Ziagen ne smije se nikada započeti u bolesnika s pozitivnim HLA-B*5701 statusom, niti u bolesnika s negativnim HLA-B*5701 statusom za koje se sumnja da su imali reakciju preosjetljivosti na abakavir tijekom prethodnog liječenja režimom koji je sadržavao abakavir (npr. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- **Liječenje lijekom Ziagen mora se bez odlaganja prekinuti**, čak i u odsustvu alela HLA-B*5701, ako se posumnja na reakciju preosjetljivosti. Odstavljanje prekida liječenja lijekom Ziagen nakon nastupa preosjetljivosti može uzrokovati trenutačnu i po život opasnu reakciju.
- Nakon prekida liječenja lijekom Ziagen zbog suspektne reakcije preosjetljivosti, **nikada se ne smije ponovno započeti liječenje lijekom Ziagen niti bilo kojim drugim lijekom koji sadrži abakavir** (npr. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- Ponovno uvođenje lijekova koji sadrže abakavir nakon suspektne reakcije preosjetljivosti na abakavir može dovesti do brzog povratka simptoma unutar svega nekoliko sati. Ponovna reakcija obično je još teža nego prvotna, a može uključivati po život opasnu hipotenziju i smrt.
- Kako bi se izbjeglo ponovno uzimanje abakavira, bolesnike koji su imali suspektnu reakciju preosjetljivosti mora se uputiti da zbrinu preostale Ziagen tablete.

Klinički opis reakcije preosjetljivosti na abakavir

Reakcije preosjetljivosti na abakavir temeljito su okarakterizirane tijekom kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka u promet. Simptomi su se obično javljali unutar prvih šest tjedana (medijan vremena do nastupa iznosio je 11 dana) nakon početka liječenja abakavirom, **iako se te reakcije mogu pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja.**

Gotovo sve reakcije preosjetljivosti na abakavir bit će praćene vrućicom i/ili osipom. Drugi znakovi i simptomi primijećeni kao dio reakcija preosjetljivosti na abakavir detaljno su opisani u dijelu 4.8 (Opis odabranih nuspojava), uključujući respiratorne i gastrointestinalne simptome. Važno je napomenuti da takvi simptomi **mogu dovesti do pogrešne dijagnoze reakcije preosjetljivosti kao bolesti dišnog sustava (pneumonije, bronhitisa, faringitisa) ili gastroenteritisa.**

Simptomi povezani s reakcijom preosjetljivosti pogoršavaju se s nastavkom terapije i mogu ugroziti život bolesnika. Ti se simptomi obično povlače nakon prekida liječenja abakavirom.

U rijetkim su slučajevima po život opasne reakcije zabilježene unutar svega nekoliko sati nakon ponovnog uvođenja abakavira u bolesnika koji su liječenje abakavirom prekinuli zbog drugih razloga, a ne zbog simptoma reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8 “Opis odabranih nuspojava”). U tih se bolesnika ponovno liječenje abakavirom smije započeti samo u okruženju u kojem je odmah dostupna liječnička pomoć.

Poremećaj funkcije mitohondrija nakon izloženosti *in utero*

Analozi nukleozida i nukleotida mogu u različitom stupnju utjecati na funkciju mitohondrija, a taj je utjecaj najizraženiji uz stavudin, didanozin i zidovudin. Postoje izvješća o poremećaju funkcije mitohondrija kod HIV-negativne dojenčadi koja je bila *in utero* i/ili postnatalno izložena analogima nukleozida; ova izvješća su se pretežno odnosila na liječenje režimima koji su sadržavali zidovudin. Glavne zabilježene nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti su događaji često bili prolazni. Rijetko su zabilježeni neurološki poremećaji s kasnim nastupom (hipertonija, konvulzija, abnormalno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li takvi neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Te nalaze treba uzeti u obzir u svakog djeteta koje je *in utero* bilo izloženo analogima nukleozida i nukleotida, a koje je imalo tešku kliničku sliku nepoznate etiologije, osobito neurološke nalaze. Ti nalazi ne utječu na trenutno važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije u trudnica u cilju sprječavanja vertikalnog prijenosa HIV-a.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i povišene razine lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Pankreatitis

Zabilježen je pankreatitis, ali nije sigurna uzročna povezanost s liječenjem abakavirom.

Liječenje kombinacijom tri nukleozida

U bolesnika s velikim brojem kopija virusa (>100 000 kopija/ml) treba posebno razmotriti mogućnost izbora trostruke terapije (abakavir, lamivudin i zidovudin) (vidjeti dio 5.1).

Pri kombiniranoj primjeni abakavira s tenofovir dizoproksilfumaratom i lamivudinom jedanput na dan zabilježen je visok postotak izostanka virološkog odgovora te nastup rezistencije u ranoj fazi liječenja.

Bolest jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka Ziagen nije ustanovljena u bolesnika sa značajnom osnovnom bolesti jetre. Ziagen se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

U bolesnika koji već boluju od poremećaja jetrene funkcije, uključujući kronični aktivni hepatitis, češće su zabilježene abnormalnosti funkcije jetre tijekom kombiniranog antiretrovirusnog liječenja, te takve bolesnike treba pratiti prema uobičajenoj praksi. Ako postoje dokazi o pogoršanju bolesti jetre u tih bolesnika, treba razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja.

Bolesnici s istodobnom kroničnom infekcijom virusom hepatitisa B ili C

Bolesnici koji su kronični nositelji virusa hepatitisa B ili C i koji su na kombinacijskoj antiretrovirusnoj terapiji imaju povećan rizik od nastupa ozbiljnih i potencijalno fatalnih jetrenih nuspojava. U slučaju da bolesnik istodobno prima neki antivirusni lijek za liječenje hepatitisa B ili C, treba proučiti sažetke opisa svojstava lijeka za te lijekove.

Bolest bubrega

Ziagen ne treba davati bolesnicima s krajnjim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dio 5.2).

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih virusom HIV koji u trenutku započinjanja kombinacijskog antiretrovirusnog liječenja imaju teški imunološki deficit, može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene, te izazvati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Ovakve reakcije su tipično zabilježene u prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja kombiniranog antiretrovirusnog liječenja (CART). Relevantni primjeri uključuju citomegalovirusom izazvani retinitis, generalizirane i/ili fokalne infekcije mikobakterijama i pneumoniju izazvanu uzročnikom *Pneumocystis jiroveci (carinii)*. Svaki simptom upale treba procijeniti i po potrebi započeti liječenje. Zabilježeno je da se autoimuni poremećaji (npr Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) javljaju kod imunološke reaktivacije, međutim, zabilježeno vrijeme početka je varijabilno i ovi se događaji mogu javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja.

Osteonekroza

Iako se smatra da postoji više uzroka (uključujući primjenu kortikosteroida, uživanje alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks tjelesne mase), zabilježeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom i/ili onih koji su dugo vremena izloženi CART-u. Bolesnicima treba savjetovati da se jave liječniku ako primijete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili poteškoće prilikom kretanja.

Oportunističke infekcije

Bolesnici koji uzimaju Ziagen ili bilo koju drugu antiretrovirusnu terapiju, mogu i dalje razvijati oportunističke infekcije i druge komplikacije HIV infekcije. Stoga te bolesnike treba pažljivo nadzirati liječnik koji ima iskustva u liječenju HIV infekcija.

Infarkt miokarda

Opservacijske studije su pokazale povezanost infarkta miokarda s uporabom abakavira. Te su studije najvećim dijelom promatrale bolesnike koji su primali do tada antiretrovirusnu terapiju. Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su ograničen broj infarkta miokarda, te se nije moglo isključiti malo povišenje rizika. Sveukupni dostupni podaci iz opservacijskih kohorti, kao i kroz randomizirana ispitivanja pokazala su određenu nedosljednost, koja u tom slučaju niti može dokraja isključiti ili povezati uzrokovani razvoj infarkta miokarda s uporabom abakavira. Do danas nije razjašnjen biološki mehanizam koji bi objasnio potencijalno povišeni rizik od primjene lijeka. Stoga, kada propisujete Ziagen, potrebno je poduzeti mjere opreza da bi se minimizirali svi čimbenici rizika na koje se može utjecati (npr. pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Mogućnost za interakciju abakavira s drugim lijekovima posredovanu citokromom P450 je niska. U ispitivanjima *in vitro* pokazalo se da abakavir može inhibirati enzim 1A1 citokroma P450 (CYP1A1). P450 ne igra veliku ulogu u metabolizmu abakavira, a abakavir pokazuje ograničen potencijal za inhibiciju metabolizma posredovanog enzimom CYP3A4. Također je dokazano *in vitro* da abakavir ne inhibira enzime CYP2C9 ni CYP2D6 u klinički relevantnim koncentracijama. U kliničkim ispitivanjima nije zabilježena indukcija jetrenog metabolizma. Stoga postoji mala mogućnost za interakcije lijeka s antiretrovirusnim inhibitorima proteaze, te drugim lijekovima koji se metaboliziraju pomoću glavnih P450 enzima. Klinička ispitivanja pokazuju da nema klinički značajne interakcije između abakavira, zidovudina i lamivudina.

Snažni induktori enzima poput rifampicina, fenobarbitona i fenitoina mogu svojim djelovanjem na UDP-glukuroniltransferaze blago smanjiti koncentracije abakavira u plazmi.

Etanol: Metabolizam abakavira se mijenja istovremenim uzimanjem etanola, što dovodi do povećanja AUC-a abakavira za oko 41%. Ovi nalazi se ne smatraju klinički značajnim. Abakavir nema učinak na metabolizam etanola.

Metadon: U farmakokinetičkom ispitivanju istodobna primjena 600 mg abakavira dvaput na dan i metadona rezultirala je 35% smanjenjem C_{max} abakavira i odgađanjem t_{max} za jedan sat, ali je AUC ostao nepromijenjen. Promjene u farmakokinetici abakavira ne smatraju se klinički značajnima. U tom ispitivanju, abakavir je povećao srednju vrijednost sistemskog klirensa metadona za 22%. Stoga se ne može isključiti indukcija enzima koji metaboliziraju lijekove. U bolesnika koji se liječe metadonom i abakavirom treba pratiti eventualnu pojavu simptoma ustezanja koji ukazuju na premalo doziranje, jer u pojedinim slučajevima može biti potrebna ponovna titracija metadona.

Retinoidi: Retinoidni spojevi eliminiraju se putem alkohol dehidrogenaze. Interakcija s abakavirom je moguća, ali nije ispitivana.

Riocigvat: Abakavir *in vitro* inhibira CYP1A1. Istodobna primjena jedne doze riocigvata (0,5 mg) u bolesnika zaraženih HIV-om koji primaju kombinaciju abakavir/dolutegravir/lamivudin (u dozi od 600 mg/50 mg/300 mg jedanput na dan) dovela je do približno trostruko veće vrijednosti $AUC(0-\infty)$ riocigvata u odnosu na prethodno prijavljene vrijednosti $AUC(0-\infty)$ riocigvata u zdravih ispitanika. Možda će biti potrebno smanjiti dozu riocigvata. Za preporuke o doziranju pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za riocigvat.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Općenito je pravilo da se pri donošenju odluke o primjeni antiretrovirusnih lijekova za liječenje HIV infekcije u trudnica, a samim time i smanjenje rizika od vertikalnog prijenosa HIV-a na novorođenče, uzmu u obzir i podaci prikupljeni u ispitivanjima na životinjama i kliničko iskustvo s trudnicama. Ispitivanja na životinjama ukazala su na toksičnost za razvoj embrija i fetusa u štakora, ali ne i u kunića (vidjeti dio 5.3). Abakavir se pokazao kancerogenim u životinjskim modelima (vidjeti dio 5.3). Klinički značaj tih podataka za ljude nije poznat. Pokazalo se da u ljudi abakavir i/ili njegovi metaboliti prolaze kroz placentu.

Više od 800 ishoda nakon izloženosti trudnica u prvom tromjesečju i više od 1000 ishoda nakon izloženosti trudnica u drugom i trećem tromjesečju pokazuju da abakavir ne uzrokuje malformacije i nema učinka na fetus/novorođenče. S obzirom na te podatke, rizik od malformacija u ljudi nije vjerojatan.

Mitohondrijska disfunkcija

Pokazalo se da analozi nukleozida i nukleotida uzrokuju različite stupnjeve mitohondrijskog oštećenja *in vitro* i *in vivo*. Prijavljena je mitohondrijska disfunkcija u HIV negativne novorođenčadi izložene analogima nukleozida *in utero* i/ili nakon rođenja (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Abakavir i njegovi metaboliti se izlučuju u mlijeko štakora u laktaciji. Abakavir se također izlučuje u majčino mlijeko. Ne postoje podaci o sigurnosti primjene abakavira kada se daje djeci mlađoj od tri mjeseca života. Preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su da abakavir ne utječe na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinka abakavira na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Za mnoge prijavljene nuspojave nije jasno jesu li povezane sa lijekom Ziagen, velikim brojem drugih lijekova koji se koriste u liječenju HIV infekcije ili su posljedica bolesti.

Mnoge od nuspojava navedenih u nastavku javljaju se često (mučnina, povraćanje, proljev, vrućica, letargija, osip) u bolesnika preosjetljivih na abakavir. Stoga u bolesnika s bilo kojim od tih simptoma treba pažljivo procijeniti eventualnu prisutnost preosjetljivosti (vidjeti dio 4.4). Vrlo su rijetko prijavljeni slučajevi multifornog eritema, Stevens-Johnsonova sindroma ili toksične epidermalne nekrolize kod kojih se nije mogla isključiti preosjetljivost na abakavir. U takvim se slučajevima mora trajno obustaviti liječenje lijekovima koji sadrže abakavir.

Mnoge od nuspojava nisu ograničavale liječenje. Klasificirane su prema učestalosti: vrlo često (>1/10), često (>1/100 do <1/10), manje često (>1/1000 do <1/100), rijetko (>1/10 000 do <1/1000), vrlo rijetko (<1/10 000).

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: anoreksija

Vrlo rijetko: laktacidoza

Poremećaji živčanog sustava

Često: glavobolja

Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina, povraćanje, proljev

Rijetko: pankreatitis

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: osip (bez sistemskih simptoma)

Vrlo rijetko: erythema multiforme, Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Često: vrućica, letargija, umor

Opis odabranih nuspojava

Reakcije preosjetljivosti na abakavir

Znakovi i simptomi te reakcije preosjetljivosti navedeni su u nastavku, a utvrđeni su ili u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet. Znakovi i simptomi prijavljeni **u najmanje 10% bolesnika** s reakcijom preosjetljivosti otisnuti su masnim slovima.

Gotovo svi bolesnici koji razviju reakcije preosjetljivosti imat će vrućicu i/ili osip (obično makulopapularni ili urtikarijski) kao dio sindroma, međutim reakcije su se javljale i bez osipa ili vrućice. Drugi glavni simptomi uključuju gastrointestinalne, respiratorne ili opće simptome poput letargije i malaksalosti.

Koža	osip (obično makulopapularni ili urtikarijski)
Probavni sustav	mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu , ulceracija u ustima
Dišni sustav	dispneja, kašalj , grlobolja, sindrom respiratornog distresa u odraslih, zatajenje disanja
Razno	vrućica, letargija, malaksalost , edem, limfadenopatija, hipotenzija, konjunktivitis, anafilaksija
Neurološki/psihijatrijski simptomi	glavobolja , parestezija

<i>Hematološki simptomi</i>	limfopenija
<i>Jetra/gušterača</i>	povišene razine jetrenih enzima , hepatitis, zatajenje jetre
<i>Mišićno-koštani sustav</i>	mialgija , rijetko mioliza, artralgija, povišene razine kreatin fosfokinaze
<i>Mokraćni sustav</i>	povišene razine kreatinina, zatajenje bubrega

Simptomi povezani s tom reakcijom preosjetljivosti pogoršavaju se s nastavkom liječenja i mogu ugroziti život, a u rijetkim su slučajevima imali smrtni ishod.

Ponovno uvođenje abakavira nakon reakcije preosjetljivosti na abakavir dovodi do brzog povratka simptoma unutar nekoliko sati. Ta ponovna reakcija preosjetljivosti obično je još teža nego prvotna, a može uključivati po život opasnu hipotenziju i smrt. Slične su se reakcije povremeno javljale i nakon ponovnog uvođenja abakavira u bolesnika koji su prije prekida liječenja abakavirom imali samo jedan od ključnih simptoma preosjetljivosti (vidjeti gore), a u vrlo rijetkim su se slučajevima takve reakcije pojavile i nakon ponovnog uvođenja terapije u bolesnika koji prethodno nisu imali simptome reakcije preosjetljivosti (tj. bolesnika za koje se prethodno smatralo da dobro podnose abakavir).

Metabolički parametri

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povisiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškim imunološkim deficitom u vrijeme započinjanja kombinacijske antiretrovirusne terapije, može nastupiti upalna reakcija na simptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Zabilježeno je da se autoimuni poremećaji (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) javljaju kod imunološke reaktivacije, međutim, zabilježeno vrijeme početka je varijabilno i ovi se događaji mogu javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Osteonekroza

Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s opće poznatim faktorima rizika, uznapredovalom HIV infekcijom ili onih koji su dugo vremena izloženi CART-u. Učestalost ove pojave nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Promjene u laboratorijskim nalazima biokemijskih parametara

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, odstupanja laboratorijskih testova povezana sa lijekom Ziagen bila su manje česta, te nije bilo razlika između bolesnika liječenih lijekom Ziagen i kontrolne skupine.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanje ARROW (COL105677) bilo je uključeno 1206 HIV-om zaraženih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 17 godina, među kojima je njih 669 primalo abakavir i lamivudin jedanput ili dvaput na dan (vidjeti dio 5.1). U pedijatrijskih ispitanika koji su primali terapiju jedanput ili dvaput na dan nisu primijećeni dodatni sigurnosni problemi u odnosu na odrasle.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Bolesnicima u kliničkim ispitivanjima primijenjene su pojedinačne doze do 1200 mg i dnevne doze do 1800 mg lijeka Ziagen. Nije bila prijavljena nijedna dodatna nuspojava u odnosu na one prijavljene za normalnu dozu. Učinci viših doza nisu poznati. U slučaju predoziranja bolesnika treba pratiti kako bi se uočili eventualni znakovi toksičnosti (vidjeti dio 4.8), te da bi se, ako je potrebno, primijenila standardna suportivna terapija. Nije poznato može li se abakavir odstraniti peritonealnom dijalizom ili hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, ATK oznaka: J05AF06.

Mehanizam djelovanja

Abakavir je nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NRTI). On je snažni selektivni inhibitor HIV-1 i HIV-2. Abakavir se metabolizira unutar stanice u aktivni metabolit, karbovir 5'-trifosfat (TP). Studije *in vitro* pokazuju da je njegov mehanizam djelovanja prema HIV-u inhibicija enzima reverzne transkriptaze HIV-a, koja dovodi do terminacije lanca i prekida replikacije virusnog ciklusa. Antivirusna aktivnost abakavira u kulturi stanica nije bila antagonizirana kad se primjenjivao u kombinaciji s nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (NRTI) didanozinom, emtricitabinom, lamivudinom, stavudinom, tenofovirom ili zidovudinom, s nenukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze (NNRTI) nevirapinom ili inhibitorom proteaze (PI) amprenavirom.

Rezistencija

Rezistencija in vitro

In vitro su izdvojeni HIV-1 izolati rezistentni na abakavir koji su povezani sa specifičnim promjenama na genotipu kodne regije reverzne transkriptaze (kodoni M184V, K65R, L74V i Y115F). Virusna rezistencija na abakavir razvija se relativno sporo *in vitro*, te zahtijeva višestruke mutacije za klinički relevantan porast u EC_{50} u odnosu na divlji soj virusa.

Rezistencija in vivo (prethodno neliječeni bolesnici)

Izolati većine bolesnika iz ključnih kliničkih ispitivanja, u kojih je uz terapiju koja sadržava abakavir izostao virološki odgovor, pokazali su ili nikakav pomak od početnih vrijednosti povezan s NRTI (45%) ili samo selekciju M184V ili M184I (45%). Ukupna učestalost selekcije M184V ili M184I je bila visoka (54%), dok su manje česte bile selekcije L74V (5%), K65R (1%) i Y115F (1%). Ustanovljeno je da uključenje zidovudina u terapiju smanjuje učestalost selekcije L74V i K65R u prisustvu abakavira (sa zidovudinom: 0/40, bez zidovudina: 15/192, 8%).

Terapija	Abakavir + Combivir ¹	Abakavir + lamivudin + NNRTI	Abakavir + lamivudin + IP (ili IP/ritonavir)	Ukupno
Broj ispitanika	282	1094	909	2285
Broj izostanaka virološkog odgovora	43	90	158	291

Broj genotipova tijekom terapije	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 je fiksna kombinacija lamivudina i zidovudina
2. Uključujući 3 neuspjeha nevirusnog karaktera i 4 nepotvrđena izostanka virološkog odgovora
3. Broj ispitanika s ≥ 1 mutacijom analoga timidina (TAMs, "Thymidine Analogue Mutations")
IP – inhibitor proteaze

Do selekcije mutacije analoga timidina može doći kad su analozi timidina povezani s abakavirom. U metaanalizi 6 kliničkih ispitivanja, selekcije mutacija analoga timidina nisu utvrđene u režimima liječenja koji su uključivali abakavir bez zidovudina (0/127), ali jesu u režimima liječenja koji su uključivali abakavir i analog timidina zidovudin (22/86, 26%).

Rezistencija in vivo (prethodno liječeni bolesnici)

U kliničkim izolatima bolesnika s nekontroliranom replikacijom virusa koji su prethodno liječeni drugim inhibitorima nukleozida i rezistentni su na njih, zabilježeno je klinički značajno smanjenje osjetljivosti na abakavir. U metaanalizi 5 kliničkih ispitivanja u kojima je abakavir dodan kako bi se pojačala terapija, od 166 ispitanika, 123 (74%) je imalo M184V/I, 50 (30%) je imalo T215Y/F, 45 (27%) je imalo M41L, 30 (18%) je imalo K70R, a 25 (15%) je imalo D67N. Nije ustanovljen K65R, dok su se L74V i Y115F javili manje često ($\leq 3\%$). Model logističke regresije prediktivne vrijednosti za genotip (prilagođen za početnu plazmatsku vrijednost HIV-1RNA [vRNA], broj CD4+ stanica, broj i trajanje prethodnih antiretrovirusnih terapija) pokazao je da je prisustvo 3 ili više mutacija povezanih s rezistencijom na NRTI povezano sa smanjenim odgovorom u 4. tjednu liječenja ($p=0,015$), a prisustvo 4 ili više mutacija prosječno u 24. tjednu ($p<0,012$). Osim toga, insercijski kompleks na mjestu 69 ili mutacija Q151M, koja se obično nalazi u kombinaciji s A62V, V75I, F77L i F116Y, uzrokuju visoku razinu rezistencije na abakavir.

Početna mutacija reverzne transkriptaze	4. tjedan (n = 166)		
	n	Medijan promjene vRNA (log₁₀ c/ml)	Postotak s <400 kopija/ml vRNA
Bez mutacije	15	-0,96	40%
Samo M184V	75	-0,74	64%
Bilo koja pojedinačna mutacija NRTI	82	-0,72	65%
Bilo koje dvije mutacije povezane s NRTI	22	-0,82	32%
Bilo koje tri mutacije povezane s NRTI	19	-0,30	5%
Četiri ili više mutacija povezanih s NRTI	28	-0,07	11%

Fenotipska rezistencija i križna rezistencija

Za fenotipsku rezistenciju na abakavir potrebna je mutacija M184V uz najmanje još jednu abakavirom uzrokovanu mutaciju, ili mutacija M184V s višestrukim mutacijama analoga timidina. Fenotipska križna rezistencija s drugim NRTI u prisustvu samo M184V ili samo M184I je ograničena. Zidovudin,

didanozin, stavudin i tenofovir održavaju antiretrovirusnu aktivnost protiv takvih varijanti HIV-1. Prisustvo M184V s K65R uzrokuje križnu rezistenciju između abakavira, tenofovira, didanozina i lamivudina, a prisustvo M184V s L74V uzrokuje križnu rezistenciju između abakavira, didanozina i lamivudina. Prisustvo M184V s Y115F uzrokuje križnu rezistenciju između abakavira i lamivudina. Za pravilnu primjenu abakavira potrebno je slijediti važeće algoritme rezistencije.

Križna rezistencija između abakavira i antiretrovirusnih lijekova iz drugih skupina (npr. IP ili NNRTI) nije vjerojatna.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Prikaz koristi lijeka Ziagen uglavnom se temelji na rezultatima studija provedenih u odraslih prethodno neliječenih bolesnika pri režimu doziranja od 300 mg lijeka Ziagen dvaput na dan u kombinaciji sa zidovudinom i lamivudinom.

Primjena dvaput na dan (300 mg):

- *Prethodno neliječeni bolesnici*

U odraslih bolesnika liječenih abakavirom u kombinaciji s lamivudinom i zidovudinom, udio bolesnika s virusnim opterećenjem ispod razine detekcije (<400 kopija/ml) bio je oko 70% (analiza bolesnika s namjerom liječenja nakon 48 tjedana), uz odgovarajući porast broja CD4 stanica.

U jednom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju u odraslih, uspoređivala se kombinacija abakavira, lamivudina i zidovudina s kombinacijom indinavira, lamivudina i zidovudina. Zbog visokog udjela bolesnika koji su prijevremeno prekinuli liječenje (42% bolesnika prekinulo je randomizirano liječenje do 48. tjedna), ne mogu se izvući konačni zaključci što se tiče ekvivalencije ispitivanih režima liječenja do 48. tjedna. Iako je zabilježen sličan protuvirusni učinak u režimima s abakavirom, odnosno indinavirom, mjeren udjelom broja bolesnika s virusnim opterećenjem ispod razine detekcije (≤ 400 kopija/ml; 47% za kombinacije s abakavirom naspram 49% za kombinacije s indinavirom u analizi bolesnika s namjerom liječenja (ITT, engl. *intention to treat*); 86% za kombinacije s abakavirom naspram 94% za kombinacije s indinavirom u analizi liječenih bolesnika (AT, engl. *as treated*)), rezultati su pokazali da je kombinacija s indinavirom učinkovitija, osobito u podskupini bolesnika s visokim virusnim opterećenjem (>100 000 kopija/ml na početku; 46% za abakavir naspram 55% za indinavir u analizi bolesnika s namjerom liječenja; 84% za abakavir naspram 93% za indinavir u analizi liječenih bolesnika).

U multicentričnoj, dvostruko slijepoj, kontroliranoj studiji (CNA30024), 654 bolesnika zaraženih virusom HIV, koji još nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, randomizirano je tako da su primali ili abakavir u dozi od 300 mg dvaput na dan, ili zidovudin u dozi od 300 mg dvaput na dan. U oba slučaja su još uzimali i lamivudin u dozi od 150 mg dvaput na dan i efavirenz u dozi od 600 mg jedanput na dan. Dvostruko slijepo liječenje trajalo je najmanje 48 tjedana. U populaciji s namjerom liječenja, 70% bolesnika, koji su uzimali abakavir te 69% bolesnika, koji su uzimali zidovudin postigli su virološki odgovor s plazmatskom koncentracijom HIV-1 RNA ≤ 50 kopija/ml u 48. tjednu (ocijenjena razlika liječenja: 0,8; 95% CI -6,3; 7,9). U analizi svih liječenih bolesnika razlika između dva režima liječenja bila je još izraženija (88% bolesnika koji su uzimali abakavir, te 95% bolesnika koji su uzimali zidovudin (ocijenjena razlika liječenja: -6,8; 95% CI -11,8; -1,7). Međutim, obje analize su sukladne zaključku da su oba režima liječenja jednako vrijedna.

ACTG5095 je bilo randomizirano (1:1:1), dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje, provedeno na 1147 bolesnika zaraženih virusom HIV-1, koji još nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima. Uspoređivana su 3 režima liječenja: zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), abakavir (ABC), efavirenz (EFV) naspram ZDV/3TC/EFV, te naspram ZDV/3TC/ABC. Nakon medijana praćenja od 32 tjedna pokazalo se da je liječenje s tri nukleozida ZDV/3TC/ABC virološki manje uspješno nego liječenje u druge dvije skupine, bez obzira na početno virusno opterećenje (< ili > 100 000 kopija/ml). Izostanak virološkog odgovora (HIV RNA > 200 kopija/ml) zabilježen je u 26% bolesnika koji su

uzimali ZDV/3TC/ABC, 16% bolesnika koji su uzimali ZDV/3TC/EFV, te u 13% bolesnika koji su uzimali 4 lijeka. U 48. tjednu je HIV RNA < 50 kopija/ml imalo 63% bolesnika koji su uzimali ZDV/3TC/ABC, 80% bolesnika koji su uzimali ZDV/3TC/EFV, te 86% bolesnika koji su uzimali ZDV/3TC/ABC/EFV. U tom trenutku je studijski odbor za prikupljanje podataka o sigurnosti primjene prekinuo liječenje u skupini koja je uzimala ZDV/3TC/ABC zbog višeg udjela bolesnika s virološkim neuspjehom. Preostale dvije skupine su nastavile sa slijepim liječenjem. Nakon medijana praćenja od 144 tjedna izostanak virološkog odgovora zabilježen je u 25% bolesnika koji su uzimali ZDV/3TC/ABC/EFV, te u 26% bolesnika koji su uzimali ZDV/3TC/EFV. Vrijeme do prve pojave virološkog neuspjeha se nije značajnije razlikovalo među skupinama ($p = 0,73$, log-rank test). U toj studiji dodatak ABC shemi ZDV/3TC/EFV nije značajno poboljšao djelotvornost.

		ZDV/3TC/ ABC	ZDV/3TC/ EFV	ZDV/3TC/ABC/E FV
Virološki neuspjeh (HIV RNA >200 kopija/ml)	32 tjedna	26%	16%	13%
	144 tjedna	-	26%	25%
Virološki uspjeh (48 tjedana HIV RNA < 50 kopija/ml)		63%	80%	86%

- *Prethodno liječene odrasle osobe*

U odraslih bolesnika umjereno izloženih antiretrovirusnim lijekovima dodavanje abakavira u kombinaciju za antiretrovirusnu terapiju pruža umjerenu korist u smanjenju virusnog opterećenja (medijana promjene 0,44 log₁₀ kopija/ml u 16. tjednu).

U bolesnika koji su prethodno intenzivno liječeni NRTI-ma, djelotvornost abakavira je vrlo mala. Stupanj koristi kao dijela nove kombinacije ovisi o prirodi i trajanju prethodnog liječenja, koje je moglo izabrati HIV-1 varijante s križnom rezistencijom na abakavir.

Primjena jedanput na dan (600 mg):

- *Prethodno neliječeni odrasli bolesnici*

Režim doziranja abakavira jedanput na dan podupire multicentrična, dvostruko slijepa, kontrolirana studija (CNA30021), provedena na 770 prethodno neliječenih odraslih bolesnika zaraženih virusom HIV tijekom 48 tjedana. To su bili pretežno bili asimptomatski bolesnici s HIV infekcijom –Centar za kontrolu bolesti i prevenciju (CDC) stupanj A. Oni su bili randomizirani u dvije skupine koje su primale ili abakavir 600 mg jedanput na dan ili abakavir 300 mg dvaput na dan, u kombinaciji s efavirenzom i lamivudinom jedanput na dan. U oba režima liječenja zabilježen je sličan klinički uspjeh (ocijenjena razlika liječenja: -1,7; 95% CI -8,4; 4,9). Iz tih rezultata može se zaključiti s 95% pouzdanošću da stvarna razlika nije veća od 8,4% u korist doziranja dvaput na dan. Ta potencijalna razlika je dovoljno mala da se može donijeti konačan zaključak kako je doziranje abakavira jedanput na dan jednako vrijedno doziranju dvaput na dan.

Zabilježena je mala ukupna incidencija izostanka virološkog odgovora (virusno opterećenje > 50 kopija/ml), slična u obje skupine (10% u skupini liječenoj jedanput na dan i 8% u skupini liječenoj dvaput na dan). U malom uzorku za genotipsku analizu zabilježen je trend prema većoj stopi mutacija povezanih s NRTI pri doziranju abakavira jedanput na dan u odnosu na doziranje dvaput na dan. Zbog ograničenih podataka iz ove studije ne mogu se izvući čvrsti zaključci. Zasad nema dovoljno podataka o dugoročnoj primjeni abakavira u doziranju jedanput na dan (dulje od 48 tjedana).

- *Prethodno liječene odrasle osobe*

U studiji CAL30001, 182 bolesnika koji pri prethodnom liječenju nisu imali virološki odgovor, randomizirani su tako da su tijekom 48 tjedana dobivali ili fiksnu kombinaciju abakavira i lamivudina jedanput na dan ili abakavir u dozi od 300 mg dvaput na dan uz lamivudin 300 mg jedanput na dan, u oba slučaja u kombinaciji s tenofovirom i nekim inhibitorom proteaze ili nekim nenukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze. Rezultati, temeljeni na usporedivom smanjenju HIV-1 RNA, određenom prema prosječnoj površini pod krivuljom umanjenoj za početne vrijednosti, pokazuju da je skupina koja je primala fiksnu kombinaciju jednako vrijedna kao skupina koja je primala abakavir dvaput na dan (AAUCMB; $-1,65 \log_{10}$ kopija/ml naspram $-1,83 \log_{10}$ kopija/ml, 95% CI; $-0,13; 0,38$). U obje skupine (populacija s namjerom liječenja) bio je sličan i udio bolesnika s HIV-1 RNA < 50 kopija/ml (50% naspram 47%), te onih s < 400 kopija/ml (54% naspram 57%). Međutim, budući da su u studiju bili uključeni bolesnici koji su prethodno samo umjereno liječeni, te da početno virusno opterećenje u dvije ispitivane skupine nije bilo uravnoteženo, pri interpretaciji ovih rezultata potreban je oprez.

U studiji ESS30008, 260 bolesnika u kojih je u prvoj liniji liječenja režimom abakavir u dozi od 300 mg dvaput na dan i lamivudin u dozi od 150 mg dvaput na dan uz inhibitor proteaze ili nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze došlo do supresije virusa, randomizirano je tako da su 48 tjedana ili nastavili s tim režimom ili prešli na liječenje fiksnom kombinacijom abakavira i lamivudina uz inhibitor proteaze ili nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze.

Rezultati pokazuju da je u skupini koja je primala fiksnu kombinaciju virološki odgovor bio usporediv (jednako vrijedan) odgovoru u skupini koja je primala abakavir i lamivudin, na temelju udjela osoba s HIV-1 RNA < 50 kopija/ml (90%, odnosno 85%, 95% CI; $-2,7; 13,5$).

Dodatne informacije:

Još nije u potpunosti ocijenjena sigurnost i djelotvornost lijeka Ziagen u brojnim kombinacijama s različitim lijekovima (osobito u kombinaciji s nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze, NNRTI).

Abakavir prodire u cerebrospinalnu tekućinu (CSF) (vidjeti dio 5.2), te je dokazano da smanjuje količinu RNA HIV-1 u cerebrospinalnoj tekućini. Međutim, nije uočen učinak na neuropsihološka svojstva kad je primijenjen bolesnicima s demencijom povezanom s AIDS-om.

Pedijatrijska populacija:

U sklopu randomiziranog, multicentričnog, kontroliranog ispitivanja s pedijatrijskim bolesnicima zaraženima HIV-om provedena je randomizirana usporedba režima primjene abakavira i lamivudina jedanput na dan u odnosu na režim primjene dvaput na dan. U ispitivanje ARROW (COL105677) bilo je uključeno 1206 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 17 godina, kojima su se lijekovi dozirali sukladno preporukama za doziranje prema tjelesnoj težini, objavljenima u smjernicama za liječenje Svjetske zdravstvene organizacije (Antiretrovirusna terapija za dojenčad i djecu zaraženu HIV-om, 2006.). Nakon 36 tjedana liječenja režimom koji je uključivao primjenu abakavira i lamivudina dvaput na dan, 669 za to prikladnih ispitanika bilo je randomizirano ili za nastavak liječenja uz doziranje dvaput na dan ili za prelazak na liječenje abakavirom i lamivudinom jedanput na dan tijekom najmanje 96 tjedana. Važno je napomenuti da iz tog ispitivanja nisu bili dostupni klinički podaci za djecu mlađu od 1 godine. Rezultati su sažeto prikazani u sljedećoj tablici:

Virološki odgovor na temelju plazmatske razine HIV-1 RNA manje od 80 kopija/ml u 48. tjednu i 96. tjednu nakon randomizacije za primjenu abakavira + lamivudina jedanput na dan naspram dvaput na dan u ispitivanju ARROW (analiza prema opaženome)

	Dvaput na dan N (%)	Jedanput na dan N (%)
0. tjedan (nakon ≥ 36 tjedana liječenja)		
HIV-1 RNA u plazmi <80 kopija/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Razlika u riziku (jedanput na dan-dvaput na dan)	-4,8% (95% CI -11,5% do +1,9%), p=0,16	
48. tjedan		
HIV-1 RNA u plazmi <80 kopija/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Razlika u riziku (jedanput na dan-dvaput na dan)	-1,6% (95% CI -8,4% do +5,2%), p=0,65	
96. tjedan		
HIV-1 RNA u plazmi <80 kopija/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Razlika u riziku (jedanput na dan-dvaput na dan)	-2,3% (95% CI -9,3% do +4,7%), p=0,52	

Prema unaprijed određenoj granici neinferiornosti od -12%, pokazalo se da je skupina koja je primala abakavir + lamivudin jedanput na dan bila neinferiorna skupini koja je primala te lijekove dvaput na dan, s obzirom na primarnu mjeru ishoda od <80 kopija/ml u 48. tjednu, ali i u 96. tjednu (sekundarna mjera ishoda), kao i sve druge ispitivane granične vrijednosti (<200 kopija/ml, <400 kopija/ml, <1000 kopija/ml), koje su se sve nalazile značajno unutar spomenute granice neinferiornosti. Analize podskupina u kojima se ispitivala heterogenost doziranja jedanput na dan naspram doziranja dvaput na dan nije ukazala na značajan učinak spola, dobi ni virusnog opterećenja pri randomizaciji. Zaključci su potvrđivali neinferiornost neovisno o metodi analize.

U zasebnom ispitivanju, u kojem su se uspoređivale otvorene kombinacije NRTI-ja (sa slijepim nelfinavirom ili bez njega) u djece, veći udio bolesnika liječenih abakavirom i lamivudinom (71%) ili abakavirom i zidovudinom (60%) imalo je razinu HIV-1 RNA ≤ 400 kopija/ml nakon 48 tjedana u usporedbi s onima koji su primali kombinaciju lamivudina i zidovudina (47%) [p=0,09, u analizi bolesnika s namjerom liječenja]. Slično tome, veći udjeli djece liječene kombinacijama koje su sadržavale abakavir imali su HIV-1 RNA ≤ 50 kopija/ml u 48. tjednu (53%, 42% odnosno 28%, p=0,07).

U jednom je farmakokinetičkom ispitivanju (PENTA 15) četvero ispitanika mlađih od 12 mjeseci s kontroliranim virusnim opterećenjem bilo prebačeno s oralne otopine abakavir plus lamivudin dvaput na dan na režim doziranja jedanput na dan. Tri su ispitanika imala nemjerljivo virusno opterećenje, a jedan je imao plazmatsku razinu HIV-RNA od 900 kopija/ml u 48. tjednu. U tih ispitanika nisu primijećeni nikakvi sigurnosni problemi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Abakavir se brzo i dobro apsorbira prilikom peroralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost oralnog oblika abakavira u odraslih iznosi oko 83%. Nakon peroralne primjene, srednje vrijeme (t_{max}) u kojem

se postiže maksimalna koncentracija abakavira u serumu je oko 1,5 sati za lijek u obliku tablete te približno 1,0 sat za lijek u obliku otopine.

Pri terapijskim dozama i doziranju od 300 mg dvaput na dan, srednja vrijednost C_{max} abakavira u stanju dinamičke ravnoteže je otprilike 3 $\mu\text{g/ml}$ (koeficijent varijacije 30%), a C_{min} 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (koeficijent varijacije 99%). Srednja vrijednost AUC-a tijekom intervala doziranja od 12 sati iznosi 6,02 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (koeficijent varijacije 29%), što odgovara dnevnom AUC-u od oko 12 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Vrijednost C_{max} za oralnu otopinu je nešto viša nego za tablete. Nakon pojedinačne doze od 600 mg abakavira, srednja vrijednost C_{max} abakavira iznosi približno 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (koeficijent varijacije 28%), a srednja vrijednost AUC_{∞} 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (koeficijent varijacije 21%).

Hrana odgađa apsorpciju i smanjuje C_{max} , ali ne utječe na sveukupnu koncentraciju u plazmi (AUC). Stoga se Ziagen može uzimati sa ili bez hrane.

Primjena drobljene tablete s malom količinom kašaste hrane ili tekućine, ne bi trebala utjecati na farmaceutsku kakvoću, pa se ne očekuje niti promjena kliničkog učinka. Ovi se zaključci temelje na fizikalno-kemijskim i farmakokinetičkim podacima pod pretpostavkom da je bolesnik izdrobio te odmah uzeo 100 % tablete.

Distribucija

Nakon intravenske primjene, prividni volumen raspodjele je oko 0,8 l/kg, što pokazuje da abakavir slobodno ulazi u tjelesna tkiva.

Ispitivanja na bolesnicima zaraženim HIV-om pokazala su dobro prodiranje abakavira u CSF, s omjerom AUC-a u CSF u odnosu na plazmu između 30 do 44%. Opažene vrijednosti vršnih koncentracija su 9 puta veće nego IC_{50} abakavira od 0,08 $\mu\text{g/ml}$ ili 0,26 μM , kad se abakavir daje u dozi od 600 mg dvaput na dan.

Studije o vezanju na proteine plazme *in vitro* pokazuju da se abakavir u terapijskim koncentracijama veže slabo do umjereno (~49%) na ljudske proteine plazme. To ukazuje na nisku vjerojatnost interakcije lijekova putem kompetitivnog vezanja na proteine plazme.

Biotransformacija

Abakavir se primarno metabolizira u jetri, a približno 2% od primijenjene doze se eliminira nepromijenjeno renalnom ekskrecijom. Glavni put metabolizma u čovjeka odvija se pomoću alkohol dehidrogenaze i glukuronidacije, te se pri tome stvara 5'-karboksilna kiselina i 5'-glukuronid koji čine oko 66% primijenjene doze. Metaboliti se izlučuju u urin.

Eliminacija

Srednje poluvrijeme abakavira je oko 1,5 sati. Nakon davanja višekratnih oralnih doza abakavira od 300 mg dvaput na dan nije bilo značajnog nakupljanja abakavira. Eliminacija abakavira ide putem metabolizma u jetri s kasnijom ekskrecijom metabolita primarno putem urina. Metaboliti i nepromijenjeni abakavir čine oko 83% primijenjene doze abakavira koja se izlučuje urinom. Ostatak se eliminira fecesom.

Unutarstanična farmakokinetika

U ispitivanju 20 bolesnika zaraženih virusom HIV, koji su primali abakavir u dozi od 300 mg dvaput na dan, pri čemu su jednu dozu od 300 mg uzeli prije 24-satnog razdoblja uzimanja uzoraka, geometrijsko srednje terminalno unutarstanično poluvrijeme karbovir-TP-a u stanju dinamičke ravnoteže iznosilo je 20,6 sati, u usporedbi s geometrijskim srednjim poluvremenom abakavira u plazmi od 2,6 sati. U križnoj studiji 27 bolesnika zaraženih virusom HIV unutarstanična izloženost karbovir-TP-u bila je veća pri doziranju od 600 mg abakavira jedanput na dan ($AUC_{24,ss} + 32\%$,

$C_{\max 24,ss} + 99\%$ i $C_{\text{trough}} + 18\%$) u usporedbi s 300 mg dvaput na dan. Općenito, ovi podaci podupiru primjenu abakavira u dozi od 600 mg jedanput na dan u liječenju bolesnika s HIV infekcijom. Osim toga, djelotvornost i sigurnost abakavira primijenjenog jedanput na dan dokazana je i u pivotalnoj kliničkoj studiji (CNA30021- vidjeti dio 5.1.Kliničko iskustvo).

Posebne populacije bolesnika

Bolesnici s oštećenjem jetre

Abakavir se primarno metabolizira u jetri. Farmakokinetika abakavira ispitivana je u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh vrijednost 5-6) koji su primili jednokratnu dozu od 600 mg; medijan (raspon) AUC vrijednosti bio je 24,1 (10,4 do 54,8) ug.h/ml. Rezultati su pokazali prosječan (90% CI) porast AUC-a abakavira za 1,89 puta [1,32; 2,70], te produljenje poluvremena za 1,58 puta [1,22; 2,04]. Ne može se dati konačna preporuka za redukciju doze u bolesnika s blagim oštećenjem jetre zbog znatnih varijacija u izloženosti abakaviru.

Abakavir se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Abakavir se primarno metabolizira putem jetre, a približno 2% abakavira se izlučuje urinom u nepromijenjenom obliku. Farmakokinetika abakavira u bolesnika s krajnjim stadijem bubrežne bolesti jednaka je kao u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Stoga nije potrebno smanjenje doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Zbog ograničenog iskustva, treba izbjegavati primjenu lijeka Ziagen u bolesnika s krajnjim stadijem bubrežne bolesti.

Pedijatrijska populacija

Klinička ispitivanja provedena s djecom pokazala su da se abakavir brzo i dobro apsorbira nakon primjene oralne otopine i tablete u djece. Pokazalo se da je izloženost abakaviru jednaka uz obje formulacije kada se one primjenjuju u istoj dozi. Djeca koja primaju oralnu otopinu abakavira sukladno preporučenom režimu doziranja postižu sličnu razinu izloženosti abakaviru kao i odrasli. Djeca koja primaju tablete abakavira za peroralnu primjenu sukladno preporučenom režimu doziranja postižu više razine izloženosti abakaviru u plazmi nego djeca koja primaju oralnu otopinu jer se tabletama primjenjuju veće doze u mg/kg.

Nema dovoljno podataka o sigurnosti primjene da bi se mogla preporučiti uporaba lijeka Ziagen u dojenčadi mlađe od tri mjeseca. Ograničeni dostupni podaci ukazuju da doza oralne otopine od 2 mg/kg u novorođenčadi mlađe od 30 dana omogućuje sličan ili veći AUC u usporedbi s dozom oralne otopine od 8 mg/kg koja se daje starijoj djeci.

Farmakokinetički podaci dobiveni su u 3 farmakokinetička ispitivanja (PENTA 13, PENTA 15 i farmakokinetičko podispitivanje u sklopu ispitivanja ARROW), u kojima su sudjelovala djeca mlađa od 12 godina. Ti su podaci prikazani u tablici u nastavku:

Sažetak plazmatske vrijednosti AUC(0-24) (µg.h/ml) abakavira u stanju dinamičke ravnoteže i statističke usporedbe peroralne primjene jedanput na dan u odnosu na primjenu dvaput na dan u svim ispitivanjima

Ispitivanje	Dobna skupina	Abakavir 16 mg/kg jedanput na dan – geometrijska srednja vrijednost (95% CI)	Abakavir 8 mg/kg dvaput na dan – geometrijska srednja vrijednost (95% CI)	Usporedba primjene jedanput naspram dvaput na dan –omjer geometrijskih srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata (90% CI)
Farmakokinetičko podispitivanje u ispitivanju ARROW 1. dio	3-12 godina (N=36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89; 1,08)
PENTA 13	2-12 godina (N=14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	3-36 mjeseci (N=18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

U ispitivanju PENTA 15, geometrijska srednja vrijednost AUC(0-24) abakavira u plazmi (95% CI) u četiri ispitanika mlađa od 12 mjeseci koja su s režima primjene dvaput na dan prešla na režim primjene jedanput na dan (vidjeti dio 5.1) iznosila je 15,9 (8,86; 28,5) µg.h/ml uz doziranje jedanput na dan te 12,7 (6,52; 24,6) µg.h/ml uz doziranje dvaput na dan.

Starije osobe

Farmakokinetika abakavira nije ispitivana u bolesnika starijih od 65 godina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Abakavir nije bio mutagen u testovima na bakterijama, ali je pokazao aktivnost *in vitro* u testovima kromosomske aberacije na humanim limfocitima, mišjem limfomu i mikronukleusnom testu *in vivo*. To je u skladu s poznatom aktivnošću drugih analoga nukleozida. Ovi rezultati ukazuju da abakavir ima slab potencijal da uzrokuje oštećenje kromosoma i *in vivo* i *in vitro* u visokim koncentracijama prilikom testiranja.

Ispitivanja kancerogenosti oralno primijenjenog abakavira u miševa i štakora pokazala su porast incidencije malignih i nemalignih tumora. Maligni tumori javljali su se na prepucijskoj žlijezdi u mužjaka i klitoralnoj žlijezdi u ženki obje vrste, te u štitnjači mužjaka štakora i jetri, mokraćnom mjehuru, limfnim čvorovima i potkožnom tkivu ženki štakora.

Većina tih tumora nastala je pri najvišim dozama abakavira od 330 mg/kg/dan u miševa i 600 mg/kg/dan u štakora. Izuzetak je tumor prepucijske žlijezde koji se javljao pri dozi od 110 mg/kg u miševa. Sistemska izloženost pri kojoj nije bilo nikakvog učinka u miševa i štakora bila je 3-7 puta veća od sistemske izloženosti u ljudi tijekom liječenja. Iako kancerogeni potencijal u ljudi nije poznat, ovi podaci ukazuju da potencijalna klinička korist nadmašuje kancerogeni rizik u ljudi.

U pretkliničkim toksikološkim ispitivanjima pokazalo se da abakavir povećava težinu jetre u štakora i majmuna. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat. Nema dokaza iz kliničkih ispitivanja koji bi ukazivali da je abakavir hepatotoksičan. Osim toga, u ljudi nije zabilježena autoindukcija metabolizma abakavira niti indukcija metabolizma drugih lijekova koji se metaboliziraju u jetri.

Nakon dvogodišnje primjene abakavira, primijećena je blaga degeneracija miokarda u miševa i štakora. Sistemska izloženost bila je ekvivalentna 7 do 24 puta većoj od predviđene izloženosti u ljudi. Klinički značaj ovog nalaza nije određen.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti, primijećena je toksičnost za razvoj embrija i fetusa u štakora, ali ne i u kunića. Ovi nalazi uključuju smanjenu fetalnu tjelesnu težinu, fetalni edem i porast varijacija/malformacija kostura, rane intrauterine smrti i mrtvorodenčad. Iz tih podataka o embriofetalnoj toksičnosti ne mogu se izvući zaključci o teratogenom potencijalu abakavira.

Ispitivanja o fertilitetu u štakora pokazuju da abakavir nije imao utjecaja na fertilitet mužjaka ni ženki.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra

celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Ovojnica

triacetin
metilhidroksipropilceluloza
titanijev dioksid
polisorbat 80
željezov oksid, žuti

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister pakiranja sa folijom sigurnom za djecu (polivinilklorid/aluminij/papir) koja sadrže 60 tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/112/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 8. srpnja 1999.

Datum posljednje obnove: 21. ožujka 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Ziagen 20 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml oralne otopine sadrži 20 mg abakavira (u obliku abakavirsulfata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina

Oralna otopina je bistra do lagano opalescentno žućkasta vodena otopina koja s vremenom može postati smeđe boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ziagen je indiciran u liječenju odraslih osoba, adolescenata i djece s infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV) kao dio kombinacijske antiretrovirusne terapije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Prikaz koristi lijeka Ziagen uglavnom se temelji na rezultatima studija provedenih u odraslih prethodno neliječenih bolesnika pri režimu doziranja dvaput na dan u kombinaciji s drugim lijekovima (vidjeti dio 5.1).

Prije započinjanja liječenja abakavirom, za svakog bolesnika zaraženog virusom HIV-a, bez obzira na rasno podrijetlo, treba odrediti je li nositelj alela HLA-B*5701 (vidjeti dio 4.4). Abakavir se ne smije primijeniti u bolesnika koji su nositelji alela HLA-B*5701.

4.2 Doziranje i način primjene

Ziagen treba propisivati liječnik koji ima iskustva u liječenju HIV infekcije.

Ziagen se može uzeti s hranom ili bez nje.

Ziagen je dostupan i u obliku tablete.

Odrasli, adolescenti i djeca (tjelesne težine najmanje 25 kg):

Preporučena doza lijeka Ziagen je 600 mg (30 ml) na dan, primijenjeno kao 300 mg (15 ml) dvaput na dan ili 600 mg (30 ml) jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Djeca (tjelesne težine manje od 25 kg):

Djeca od navršениh godinu dana: Preporučena doza je 8 mg/kg dvaput na dan ili 16 mg/kg jedanput na dan, do maksimalne ukupne dnevne doze od 600 mg (30 ml).

Djeca u dobi od tri mjeseca do godinu dana: Preporučena doza je 8 mg/kg dvaput na dan. Ako režim primjene dvaput na dan nije moguće provesti, može se razmotriti režim primjene jedanput na dan (16 mg/kg/dan). Treba uzeti u obzir činjenicu da su podaci o režimu primjene jedanput na dan u ovoj populaciji vrlo ograničeni (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Djeca mlađa od 3 mjeseca: iskustvo u primjeni lijeka u djece mlađe od 3 mjeseca je ograničeno (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici koji prelaze s režima doziranja dvaput na dan na režim doziranja jedanput na dan trebaju uzeti preporučenu dozu za primjenu jedanput na dan (kako je prethodno opisano) približno 12 sati nakon posljednje doze koja se primjenjuje dvaput na dan, a zatim nastaviti uzimati preporučenu dozu za primjenu jedanput na dan (kako je prethodno opisano) približno svaka 24 sata. Pri povratku na režim doziranja dvaput na dan, bolesnik treba uzeti preporučenu dozu za primjenu dvaput na dan približno 24 sata nakon posljednje doze koja se primjenjuje jedanput na dan.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Ziagen u bolesnika s poremećajem funkcije bubrega. Međutim, treba izbjegavati primjenu lijeka Ziagen u bolesnika s krajnjim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre

Abakavir se metabolizira primarno u jetri. Ne može se dati konačna preporuka za doziranje u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh vrijednost 5-6). Nema kliničkih podataka za bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre, stoga se primjena abakavira ne preporučuje osim ako se procijeni da je neophodna. Bolesnike s blagim oštećenjem jetre koji koriste abakavir potrebno je pažljivo pratiti, uključujući praćenje razine abakavira u plazmi, ako je moguće (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Starije osobe

Farmakokinetički podaci u bolesnika starijih od 65 godina trenutno nisu dostupni.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na abakavir ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Vidjeti dijelove 4.4 i 4.8.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti (vidjeti i dio 4.8)

Abakavir se povezuje s rizikom od reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8), koje karakteriziraju vrućica i/ili osip praćeni drugim simptomima koji upućuju na zahvaćenost većeg broja organa. Kod primjene abakavira primijećene su reakcije preosjetljivosti. Neke od njih bile su opasne po život, a u rijetkim su slučajevima imale i smrtni ishod ako nisu bile adekvatno zbrinute.

Rizik od pojave reakcija preosjetljivosti na abakavir je visok u bolesnika s pozitivnim nalazom na alel HLA-B*5701. Međutim, reakcije preosjetljivosti na abakavir prijavljene su s nižom učestalošću i u bolesnika koji nisu nositelji tog alela.

Stoga se uvijek treba pridržavati sljedećih smjernica:

- Status HLA-B*5701 mora se uvijek dokumentirati prije početka liječenja.

- Liječenje lijekom Ziagen ne smije se nikada započeti u bolesnika s pozitivnim HLA-B*5701 statusom, niti u bolesnika s negativnim HLA-B*5701 statusom za koje se sumnja da su imali reakciju preosjetljivosti na abakavir tijekom prethodnog liječenja režimom koji je sadržavao abakavir (npr. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- **Liječenje lijekom Ziagen mora se bez odlaganja prekinuti**, čak i u odsustvu alela HLA-B*5701, ako se posumnja na reakciju preosjetljivosti. Odgađanje prekida liječenja lijekom Ziagen nakon nastupa preosjetljivosti može uzrokovati trenutačnu i po život opasnu reakciju.
- Nakon prekida liječenja lijekom Ziagen zbog suspektne reakcije preosjetljivosti, **nikada se ne smije ponovno započeti liječenje lijekom Ziagen niti bilo kojim drugim lijekom koji sadrži abakavir** (npr. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- Ponovno uvođenje lijekova koji sadrže abakavir nakon suspektne reakcije preosjetljivosti na abakavir može dovesti do brzog povratka simptoma unutar svega nekoliko sati. Ponovna reakcija obično je još teža nego prvotna, a može uključivati po život opasnu hipotenziju i smrt.
- Kako bi se izbjeglo ponovno uzimanje abakavira, bolesnike koji su imali suspektnu reakciju preosjetljivosti mora se uputiti da zbrinu preostalu Ziagen oralnu otopinu.

Klinički opis reakcije preosjetljivosti na abakavir

Reakcije preosjetljivosti na abakavir temeljito su okarakterizirane tijekom kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka u promet. Simptomi su se obično javljali unutar prvih šest tjedana (medijan vremena do nastupa iznosio je 11 dana) nakon početka liječenja abakavirom, **iako se te reakcije mogu pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja.**

Gotovo sve reakcije preosjetljivosti na abakavir bit će praćene vrućicom i/ili osipom. Drugi znakovi i simptomi primijećeni kao dio reakcija preosjetljivosti na abakavir detaljno su opisani u dijelu 4.8 (Opis odabranih nuspojava), uključujući respiratorne i gastrointestinalne simptome. Važno je napomenuti da takvi simptomi **mogu dovesti do pogrešne dijagnoze reakcije preosjetljivosti kao bolesti dišnog sustava (pneumonije, bronhitisa, faringitisa) ili gastroenteritisa.**

Simptomi povezani s reakcijom preosjetljivosti pogoršavaju se s nastavkom terapije i mogu ugroziti život bolesnika. Ti se simptomi obično povlače nakon prekida liječenja abakavirom.

U rijetkim su slučajevima po život opasne reakcije zabilježene unutar svega nekoliko sati nakon ponovnog uvođenja abakavira u bolesnika koji su liječenje abakavirom prekinuli zbog drugih razloga, a ne zbog simptoma reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8 “Opis odabranih nuspojava”). U tih se bolesnika ponovno liječenje abakavirom smije započeti samo u okruženju u kojem je odmah dostupna liječnička pomoć.

Poremećaj funkcije mitohondrija nakon izloženosti *in utero*

Analozi nukleozida i nukleotida mogu u različitom stupnju utjecati na funkciju mitohondrija, a taj je utjecaj najizraženiji uz stavudin, didanozin i zidovudin. Postoje izvješća o poremećaju funkcije mitohondrija kod HIV-negativne dojenčadi koja je bila *in utero* i/ili postnatalno izložena analogima nukleozida; ova izvješća su se pretežno odnosila na liječenje režimima koji su sadržavali zidovudin. Glavne zabilježene nuspojave su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti su događaji često bili prolazni. Rijetko su zabilježeni neurološki poremećaji s kasnim nastupom (hipertenzija, konvulzija, abnormalno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li takvi neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Te nalaze treba uzeti u obzir u svakog djeteta koje je *in utero* bilo izloženo analogima nukleozida i nukleotida, a koje je imalo

tešku kliničku sliku nepoznate etiologije, osobito neurološke nalaze. Ti nalazi ne utječu na trenutno važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije u trudnica u cilju sprječavanja vertikalnog prijenosa HIV-a.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i povišene razine lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Pankreatitis

Zabilježen je pankreatitis, ali nije sigurna uzročna povezanost s liječenjem abakavirom.

Liječenje kombinacijom tri nukleozida

U bolesnika s velikim brojem kopija virusa (>100 000 kopija/ml) treba posebno razmotriti mogućnost izbora trostruke terapije (abakavir, lamivudin i zidovudin) (vidjeti dio 5.1).

Pri kombiniranoj primjeni abakavira s tenofovir dizoproksilfumaratom i lamivudinom jedanput na dan zabilježen je visok postotak izostanka virološkog odgovora te nastup rezistencije u ranoj fazi liječenja.

Bolest jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka Ziagen nije ustanovljena u bolesnika sa značajnom osnovnom bolesti jetre. Ziagen se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

U bolesnika koji već boluju od poremećaja jetrene funkcije, uključujući kronični aktivni hepatitis, češće su zabilježene abnormalnosti funkcije jetre tijekom kombiniranog antiretrovirusnog liječenja, te takve bolesnike treba pratiti prema uobičajenoj praksi. Ako postoje dokazi o pogoršanju bolesti jetre u tih bolesnika, treba razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja.

Bolesnici s istodobnom kroničnom infekcijom virusom hepatitisa B ili C

Bolesnici koji su kronični nositelji virusa hepatitisa B ili C i koji su na kombinacijskoj antiretrovirusnoj terapiji imaju povećan rizik od nastupa ozbiljnih i potencijalno fatalnih jetrenih nuspojava. U slučaju da bolesnik istodobno prima neki antivirusni lijek za liječenje hepatitisa B ili C, treba proučiti sažetke opisa svojstava lijeka za te lijekove.

Bolest bubrega

Ziagen ne treba davati bolesnicima s krajnjim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dio 5.2).

Pomoćne tvar

Ziagen oralna otopina sadrži 340 mg/ml sorbitola. Kada se primjenjuje u preporučenim dozama svaka doza od 15 ml sadrži oko 5 g sorbitola. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem fruktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek. Sorbitol može imati blagi laksativni učinak. Kalorijska vrijednost 2,6 kcal/g sorbitola.

Ziagen oralna otopina također sadrži metilparahidroksibenzoat i propilparahidroksibenzoat koji mogu uzrokovati alergijsku reakciju (moguće i reakcije odgođene preosjetljivosti).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih virusom HIV koji u trenutku započinjanja kombinacijskog antiretrovirusnog liječenja imaju teški imunološki deficit, može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene, te izazvati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Ovakve reakcije su tipično zabilježene u prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja kombiniranog antiretrovirusnog liječenja (CART). Relevantni primjeri uključuju citomegalovirusom izazvani retinitis, generalizirane i/ili fokalne infekcije mikobakterijama i pneumoniju izazvanu uzročnikom *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*). Svaki simptom upale treba procijeniti i po potrebi započeti liječenje. Zabilježeno je da se autoimuni poremećaji (npr Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) javljaju kod imunološke reaktivacije, međutim, zabilježeno vrijeme početka je varijabilno i ovi se događaji mogu javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja.

Osteonekroza

Iako se smatra da postoji više uzroka (uključujući primjenu kortikosteroida, uživanje alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks tjelesne mase), zabilježeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom i/ili onih koji su dugo vremena izloženi CART-u. Bolesnicima treba savjetovati da se jave liječniku ako primijete bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili poteškoće prilikom kretanja.

Oportunističke infekcije

Bolesnici koji uzimaju Ziagen ili bilo koju drugu antiretrovirusnu terapiju, mogu i dalje razvijati oportunističke infekcije i druge komplikacije HIV infekcije. Stoga te bolesnike treba pažljivo nadzirati liječnik koji ima iskustva u liječenju HIV infekcija.

Infarkt miokarda

Opservacijske studije su pokazale povezanost infarkta miokarda s uporabom abakavira. Te su studije najvećim dijelom promatrale bolesnike koji su primali do tada antiretrovirusnu terapiju. Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su ograničen broj infarkta miokarda, te se nije moglo isključiti malo povišenje rizika. Sveukupni dostupni podaci iz opservacijskih kohorti, kao i kroz randomizirana ispitivanja pokazala su određenu nedosljednost, koja u tom slučaju niti može dokraja isključiti ili povezati uzrokovani razvoj infarkta miokarda s uporabom abakavira. Do danas nije razjašnjen biološki mehanizam koji bi objasnio potencijalno povišeni rizik od primjene lijeka. Stoga, kada propisujete Ziagen, potrebno je poduzeti mjere opreza da bi se minimizirali svi čimbenici rizika na koje se može utjecati (npr. pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Mogućnost za interakciju abakavira s drugim lijekovima posredovanu citokromom P450 je niska. U ispitivanjima *in vitro* pokazalo se da abakavir može inhibirati enzim 1A1 citokroma P450 (CYP1A1). P450 ne igra veliku ulogu u metabolizmu abakavira, a abakavir pokazuje ograničen potencijal za inhibiciju metabolizma posredovanog enzimom CYP-3A4. Također je dokazano *in vitro* da abakavir ne inhibira enzime CYP-2C9 ni CYP-2D6 u klinički relevantnim koncentracijama. U kliničkim ispitivanjima nije zabilježena indukcija jetrenog metabolizma. Stoga postoji mala mogućnost za interakcije lijeka s antiretrovirusnim inhibitorima proteaze, te drugim lijekovima koji se metaboliziraju pomoću glavnih P450 enzima. Klinička ispitivanja pokazuju da nema klinički značajne interakcije između abakavira, zidovudina i lamivudina.

Snažni induktori enzima poput rifampicina, fenobarbitona i fenitoina mogu svojim djelovanjem na UDP-glukuroniltransferaze blago smanjiti koncentracije abakavira u plazmi.

Etanol: Metabolizam abakavira se mijenja istovremenim uzimanjem etanola, što dovodi do povećanja AUC-a abakavira za oko 41%. Ovi nalazi se ne smatraju klinički značajnim. Abakavir nema učinak na metabolizam etanola.

Metadon: U farmakokinetičkom ispitivanju istodobna primjena 600 mg abakavira dvaput na dan i metadona rezultirala je 35% smanjenjem C_{max} abakavira i odgađanjem t_{max} za jedan sat, ali je AUC ostao nepromijenjen. Promjene u farmakokinetici abakavira ne smatraju se klinički značajnima. U tom ispitivanju, abakavir je povećao srednju vrijednost sistemskog klirensa metadona za 22%. Stoga se ne može isključiti indukcija enzima koji metaboliziraju lijekove. U bolesnika koji se liječe metadonom i abakavirom treba pratiti eventualnu pojavu simptoma ustezanja koji ukazuju na premalo doziranje, jer u pojedinim slučajevima može biti potrebna ponovna titracija metadona.

Retinoidi: Retinoidni spojevi eliminiraju se putem alkohol dehidrogenaze. Interakcija s abakavirom je moguća, ali nije ispitivana.

Riocigvat: Abakavir *in vitro* inhibira CYP1A1. Istodobna primjena jedne doze riocigvata (0,5 mg) u bolesnika zaraženih HIV-om koji primaju kombinaciju abakavir/dolutegravir/lamivudin (u dozi od 600 mg/50 mg/300 mg jedanput na dan) dovela je do približno trostruko veće vrijednosti AUC(0-∞) riocigvata u odnosu na prethodno prijavljene vrijednosti AUC(0-∞) riocigvata u zdravih ispitanika. Možda će biti potrebno smanjiti dozu riocigvata. Za preporuke o doziranju pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za riocigvat.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Općenito je pravilo da se pri donošenju odluke o primjeni antiretrovirusnih lijekova za liječenje HIV infekcije u trudnica, a samim time i smanjenje rizika od vertikalnog prijenosa HIV-a na novorođenče, uzmu u obzir i podaci prikupljeni u ispitivanjima na životinjama i kliničko iskustvo s trudnicama.

Ispitivanja na životinjama ukazala su na toksičnost za razvoj embrija i fetusa u štakora, ali ne i u kunića (vidjeti dio 5.3). Abakavir se pokazao kancerogenim u životinjskim modelima (vidjeti dio 5.3). Klinički značaj tih podataka za ljude nije poznat. Pokazalo se da u ljudi abakavir i/ili njegovi metaboliti prolaze kroz placentu.

Više od 800 ishoda nakon izloženosti trudnica u prvom tromjesečju i više od 1000 ishoda nakon izloženosti trudnica u drugom i trećem tromjesečju pokazuju da abakavir ne uzrokuje malformacije i nema učinka na fetus/novorodenče. S obzirom na te podatke, rizik od malformacija u ljudi nije vjerojatan.

Mitohondrijska disfunkcija

Pokazalo se da analozi nukleozida i nukleotida uzrokuju različite stupnjeve mitohondrijskog oštećenja *in vitro* i *in vivo*. Prijavljena je mitohondrijska disfunkcija u HIV negativne novorođenčadi izložene analogima nukleozida *in utero* i/ili nakon rođenja (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Abakavir i njegovi metaboliti se izlučuju u mlijeko štakora u laktaciji. Abakavir se također izlučuje u majčino mlijeko. Ne postoje podaci o sigurnosti primjene abakavira kada se daje djeci mlađoj od tri mjeseca života. Preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su da abakavir ne utječe na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinka abakavira na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Za mnoge prijavljene nuspojave nije jasno jesu li povezane sa lijekom Ziagen, velikim brojem drugih lijekova koji se koriste u liječenju HIV infekcije ili su posljedica bolesti.

Mnoge od nuspojava navedenih u nastavku javljaju se često (mučnina, povraćanje, proljev, vrućica, letargija, osip) u bolesnika preosjetljivih na abakavir. Stoga u bolesnika s bilo kojim od tih simptoma treba pažljivo procijeniti eventualnu prisutnost preosjetljivosti (vidjeti dio 4.4). Vrlo su rijetko prijavljeni slučajevi multififormnog eritema, Stevens-Johnsonova sindroma ili toksične epidermalne nekrolize kod kojih se nije mogla isključiti preosjetljivost na abakavir. U takvim se slučajevima mora trajno obustaviti liječenje lijekovima koji sadrže abakavir.

Mnoge od nuspojava nisu ograničavale liječenje. Klasificirane su prema učestalosti: vrlo često (>1/10), često (>1/100 do <1/10), manje često (>1/1000 do <1/100), rijetko (>1/10 000 do <1/1000), vrlo rijetko (<1/10 000).

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: anoreksija

Vrlo rijetko: laktacidoza

Poremećaji živčanog sustava

Često: glavobolja

Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina, povraćanje, proljev

Rijetko: pankreatitis

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: osip (bez sistemskih simptoma)

Vrlo rijetko: erythema multiforme, Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Često: vrućica, letargija, umor

Opis odabranih nuspojava

Reakcije preosjetljivosti na abakavir

Znakovi i simptomi te reakcije preosjetljivosti navedeni su u nastavku, a utvrđeni su ili u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet. Znakovi i simptomi prijavljeni **u najmanje 10% bolesnika** s reakcijom preosjetljivosti otisnuti su masnim slovima.

Gotovo svi bolesnici koji razviju reakcije preosjetljivosti imat će vrućicu i/ili osip (obično makulopapularni ili urtikarijski) kao dio sindroma, međutim reakcije su se javljale i bez osipa ili vrućice. Drugi glavni simptomi uključuju gastrointestinalne, respiratorne ili opće simptome poput letargije i malaksalosti.

Koža

osip (obično makulopapularni ili urtikarijski)

Probavni sustav

mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu, ulceracija u ustima

<i>Dišni sustav</i>	dispneja, kašalj , grlobolja, sindrom respiratornog distresa u odraslih, zatajenje disanja
<i>Razno</i>	vrućica, letargija, malaksalost , edem, limfadenopatija, hipotenzija, konjunktivitis, anafilaksija
<i>Neurološki/psihijatrijski simptomi</i>	glavobolja , parestezija
<i>Hematološki simptomi</i>	limfopenija
<i>Jetra/gušterača</i>	povišene razine jetrenih enzima , hepatitis, zatajenje jetre
<i>Mišićno-koštani sustav</i>	mialgija , rijetko mioliza, artralgija, povišene razine kreatin fosfokinaze
<i>Mokraćni sustav</i>	povišene razine kreatinina, zatajenje bubrega

Simptomi povezani s tom reakcijom preosjetljivosti pogoršavaju se s nastavkom liječenja i mogu ugroziti život, a u rijetkim su slučajevima imali smrtni ishod.

Ponovno uvođenje abakavira nakon reakcije preosjetljivosti na abakavir dovodi do brzog povratka simptoma unutar nekoliko sati. Ta ponovna reakcija preosjetljivosti obično je još teža nego prvotna, a može uključivati po život opasnu hipotenziju i smrt. Slične su se reakcije povremeno javljale i nakon ponovnog uvođenja abakavira u bolesnika koji su prije prekida liječenja abakavirom imali samo jedan od ključnih simptoma preosjetljivosti (vidjeti gore), a u vrlo rijetkim su se slučajevima takve reakcije pojavile i nakon ponovnog uvođenja terapije u bolesnika koji prethodno nisu imali simptome reakcije preosjetljivosti (tj. bolesnika za koje se prethodno smatralo da dobro podnose abakavir).

Metabolički parametri

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povisiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškim imunološkim deficitom u vrijeme započinjanja kombinacijske antiretrovirusne terapije, može nastupiti upalna reakcija na simptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Zabilježeno je da se autoimuni poremećaji (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) javljaju kod imunološke reaktivacije, međutim, zabilježeno vrijeme početka je varijabilno i ovi se događaji mogu javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Osteonekroza

Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s opće poznatim faktorima rizika, uznapređovalom HIV infekcijom ili onih koji su dugo vremena izloženi CART-u. Učestalost ove pojave nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Promjene u laboratorijskim nalazima biokemijskih parametara

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, odstupanja laboratorijskih testova povezana sa lijekom Ziagen bila su manje česta, te nije bilo razlika između bolesnika liječenih lijekom Ziagen i kontrolne skupine.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanje ARROW (COL105677) bilo je uključeno 1206 HIV-om zaraženih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 17 godina, među kojima je njih 669 primalo abakavir i lamivudin

jedanput ili dvaput na dan (vidjeti dio 5.1). U pedijatrijskih ispitanika koji su primali terapiju jedanput ili dvaput na dan nisu primijećeni dodatni sigurnosni problemi u odnosu na odrasle.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Bolesnicima u kliničkim ispitivanjima primijenjene su pojedinačne doze do 1200 mg i dnevne doze do 1800 mg lijeka Ziagen. Nije bila prijavljena nijedna dodatna nuspojava u odnosu na one prijavljene za normalnu dozu. Učinci viših doza nisu poznati. U slučaju predoziranja bolesnika treba pratiti kako bi se uočili eventualni znakovi toksičnosti (vidjeti dio 4.8), te da bi se, ako je potrebno, primijenila standardna suportivna terapija. Nije poznato može li se abakavir odstraniti peritonealnom dijalizom ili hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina – nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, ATK oznaka: J05AF06.

Mehanizam djelovanja

Abakavir je nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze (NRTI). On je snažni selektivni inhibitor HIV-1 i HIV-2. Abakavir se metabolizira unutar stanice u aktivni metabolit, karbovir 5'-trifosfat (TP). Studije *in vitro* pokazuju da je njegov mehanizam djelovanja prema HIV-u inhibicija enzima reverzne transkriptaze HIV-a, koja dovodi do terminacije lanca i prekida replikacije virusnog ciklusa. Antivirusna aktivnost abakavira u kulturi stanica nije bila antagonizirana kad se primjenjivao u kombinaciji s nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (NRTI) didanozinom, emtricitabinom, lamivudinom, stavudinom, tenofovirom ili zidovudinom, s nenukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze (NNRTI) nevirapinom ili inhibitorom proteaze (PI) amprenavirom.

Rezistencija

Rezistencija in vitro

In vitro su izdvojeni HIV-1 izolati rezistentni na abakavir koji su povezani sa specifičnim promjenama na genotipu kodne regije reverzne transkriptaze (kodoni M184V, K65R, L74V i Y115F). Virusna rezistencija na abakavir razvija se relativno sporo *in vitro*, te zahtijeva višestruke mutacije za klinički relevantan porast u EC_{50} u odnosu na divlji soj virusa.

Rezistencija in vivo (prethodno neliječeni bolesnici)

Izolati većine bolesnika iz ključnih kliničkih ispitivanja, u kojih je uz terapiju koja sadržava abakavir izostao virološki odgovor, pokazali su ili nikakav pomak od početnih vrijednosti povezan s NRTI (45%) ili samo selekciju M184V ili M184I (45%). Ukupna učestalost selekcije M184V ili M184I je bila visoka (54%), dok su manje česte bile selekcije L74V (5%), K65R (1%) i Y115F (1%). Ustanovljeno je da uključenje zidovudina u terapiju smanjuje učestalost selekcije L74V i K65R u prisustvu abakavira (sa zidovudinom: 0/40, bez zidovudina: 15/192, 8%).

Terapija	Abakavir + Combivir ¹	Abakavir + lamivudin + NNRTI	Abakavir + lamivudin + IP (ili IP/ritonavir)	Ukupno
Broj ispitanika	282	1094	909	2285
Broj izostanaka virološkog odgovora	43	90	158	291
Broj genotipova tijekom terapije	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 je fiksna kombinacija lamivudina i zidovudina
2. Uključujući 3 neuspjeha nevirusnog karaktera i 4 nepotvrđena izostanka virološkog odgovora
3. Broj ispitanika s ≥ 1 mutacijom analoga timidina (TAMs, "Thymidine Analogue Mutations") IP– inhibitor proteaze

Do selekcije mutacije analoga timidina može doći kad su analozi timidina povezani s abakavirom. U metaanalizi 6 kliničkih ispitivanja, selekcije mutacija analoga timidina nisu utvrđene u režimima liječenja koji su uključivali abakavir bez zidovudina (0/127), ali jesu u režimima liječenja koji su uključivali abakavir i analog timidina zidovudin (22/86, 26%).

Rezistencija in vivo (prethodno liječeni bolesnici)

U kliničkim izolatima bolesnika s nekontroliranom replikacijom virusa koji su prethodno liječeni drugim inhibitorima nukleozida i rezistentni su na njih, zabilježeno je klinički značajno smanjenje osjetljivosti na abakavir. U metaanalizi 5 kliničkih ispitivanja u kojima je abakavir dodan kako bi se pojačala terapija, od 166 ispitanika, 123 (74%) je imalo M184V/I, 50 (30%) je imalo T215Y/F, 45 (27%) je imalo M41L, 30 (18%) je imalo K70R, a 25 (15%) je imalo D67N. Nije ustanovljen K65R, dok su se L74V i Y115F javili manje često ($\leq 3\%$). Model logističke regresije prediktivne vrijednosti za genotip (prilagođen za početnu plazmatsku vrijednost HIV-1RNA [vRNA], broj CD4+ stanica, broj i trajanje prethodnih antiretrovirusnih terapija) pokazao je da je prisustvo 3 ili više mutacija povezanih s rezistencijom na NRTI povezano sa smanjenim odgovorom u 4. tjednu liječenja ($p=0,015$), a prisustvo 4 ili više mutacija prosječno u 24. tjednu ($p\leq 0,012$). Osim toga, insercijski kompleks na mjestu 69 ili mutacija Q151M, koja se obično nalazi u kombinaciji s A62V, V75I, F77L i F116Y, uzrokuju visoku razinu rezistencije na abakavir.

Početna mutacija reverzne transkriptaze	4. tjedan (n = 166)		
	n	Medijan promjene vRNA (log ₁₀ c/ml)	Postotak s <400 kopija/ml vRNA
Bez mutacije	15	-0,96	40%
Samo M184V	75	-0,74	64%
Bilo koja pojedinačna mutacija NRTI	82	-0,72	65%
Bilo koje dvije mutacije povezane s NRTI	22	-0,82	32%
Bilo koje tri mutacije povezane s NRTI	19	-0,30	5%
Četiri ili više mutacija povezanih s NRTI	28	-0,07	11%

Fenotipska rezistencija i križna rezistencija

Za fenotipsku rezistenciju na abakavir potrebna je mutacija M184V uz najmanje još jednu abakavirom uzrokovanu mutaciju, ili mutacija M184V s višestrukim mutacijama analoga timidina. Fenotipska križna rezistencija s drugim NRTI u prisustvu samo M184V ili samo M184I je ograničena. Zidovudin, didanozin, stavudin i tenofovir održavaju antiretrovirusnu aktivnost protiv takvih varijanti HIV-1. Prisustvo M184V s K65R uzrokuje križnu rezistenciju između abakavira, tenofovira, didanozina i lamivudina, a prisustvo M184V s L74V uzrokuje križnu rezistenciju između abakavira, didanozina i lamivudina. Prisustvo M184V s Y115F uzrokuje križnu rezistenciju između abakavira i lamivudina. Za pravilnu primjenu abakavira potrebno je slijediti važeće algoritme rezistencije.

Križna rezistencija između abakavira i antiretrovirusnih lijekova iz drugih skupina (npr. IP ili NNRTI) nije vjerojatna.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Prikaz koristi lijeka Ziagen uglavnom se temelji na rezultatima studija provedenih u odraslih prethodno neliječenih bolesnika pri režimu doziranja od 300 mg lijeka Ziagen dvaput na dan u kombinaciji sa zidovudinom i lamivudinom.

Primjena dvaput na dan (300 mg):

- *Prethodno neliječeni bolesnici*

U odraslih bolesnika liječenih abakavirom u kombinaciji s lamivudinom i zidovudinom, udio bolesnika s virusnim opterećenjem ispod razine detekcije (<400 kopija/ml) bio je oko 70% (analiza bolesnika s namjerom liječenja nakon 48 tjedana), uz odgovarajući porast broja CD4 stanica.

U jednom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju u odraslih, uspoređivala se kombinacija abakavira, lamivudina i zidovudina s kombinacijom indinavira, lamivudina i zidovudina. Zbog visokog udjela bolesnika koji su prijevremeno prekinuli liječenje (42% bolesnika prekinulo je randomizirano liječenje do 48. tjedna), ne mogu se izvući konačni zaključci što se tiče ekvivalencije ispitivanih režima liječenja do 48. tjedna. Iako je zabilježen sličan protuvirusni učinak u režimima s abakavirom, odnosno indinavirom, mjereno udjelom broja bolesnika s virusnim opterećenjem ispod razine detekcije (\leq 400 kopija/ml; 47% za kombinacije s abakavirom naspram 49% za kombinacije s indinavirom u analizi bolesnika s namjerom liječenja (ITT, engl. *intention to treat*);

86% za kombinacije s abakavirom naspram 94% za kombinacije s indinavirom u analizi liječenih bolesnika (AT, engl. *as treated*)), rezultati su pokazali da je kombinacija s indinavirom učinkovitija, osobito u podskupini bolesnika s visokim virusnim opterećenjem (>100 000 kopija/ml na početku; 46% za abakavir naspram 55% za indinavir u analizi bolesnika s namjerom liječenja; 84% za abakavir naspram 93% za indinavir u analizi liječenih bolesnika).

U multicentričnoj, dvostruko slijepoj, kontroliranoj studiji (CNA30024), 654 bolesnika zaraženih virusom HIV, koji još nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima, randomizirano je tako da su primali ili abakavir u dozi od 300 mg dvaput na dan, ili zidovudin u dozi od 300 mg dvaput na dan. U oba slučaja su još uzimali i lamivudin u dozi od 150 mg dvaput na dan i efavirenz u dozi od 600 mg jedanput na dan. Dvostruko slijepo liječenje trajalo je najmanje 48 tjedana. U populaciji s namjerom liječenja, 70% bolesnika, koji su uzimali abakavir te 69% bolesnika, koji su uzimali zidovudin postigli su virološki odgovor s plazmatskom koncentracijom HIV-1 RNA ≤ 50 kopija/ml u 48. tjednu (ocijenjena razlika liječenja: 0,8; 95% CI -6,3; 7,9). U analizi svih liječenih bolesnika razlika između dva režima liječenja bila je još izraženija (88% bolesnika koji su uzimali abakavir, te 95% bolesnika koji su uzimali zidovudin (ocijenjena razlika liječenja: -6,8; 95% CI -11,8; -1,7). Međutim, obje analize su sukladne zaključku da su oba režima liječenja jednako vrijedna.

ACTG5095 je bilo randomizirano (1:1:1), dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje, provedeno na 1147 bolesnika zaraženih virusom HIV-1, koji još nisu bili liječeni antiretrovirusnim lijekovima. Uspoređivana su 3 režima liječenja: zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), abakavir (ABC), efavirenz (EFV) naspram ZDV/3TC/EFV, te naspram ZDV/3TC/ABC. Nakon medijana praćenja od 32 tjedna pokazalo se da je liječenje s tri nukleozida ZDV/3TC/ABC virološki manje uspješno nego liječenje u druge dvije skupine, bez obzira na početno virusno opterećenje (< ili > 100000 kopija/ml). Izostanak virološkog odgovora (HIV RNA > 200 kopija/ml) zabilježen je u 26% bolesnika koji su uzimali ZDV/3TC/ABC, 16% bolesnika koji su uzimali ZDV/3TC/EFV, te u 13% bolesnika koji su uzimali 4 lijeka. U 48. tjednu je HIV RNA < 50 kopija/ml imalo 63% bolesnika koji su uzimali ZDV/3TC/ABC, 80% bolesnika koji su uzimali ZDV/3TC/EFV, te 86% bolesnika koji su uzimali ZDV/3TC/ABC/EFV. U tom trenutku je studijski odbor za prikupljanje podataka o sigurnosti primjene prekinuo liječenje u skupini koja je uzimala ZDV/3TC/ABC zbog višeg udjela bolesnika s virološkim neuspjehom. Preostale dvije skupine su nastavile sa slijepim liječenjem. Nakon medijana praćenja od 144 tjedna izostanak virološkog odgovora zabilježen je u 25% bolesnika koji su uzimali ZDV/3TC/ABC/EFV, te u 26% bolesnika koji su uzimali ZDV/3TC/EFV. Vrijeme do prve pojave virološkog neuspjeha se nije značajnije razlikovalo među skupinama ($p = 0,73$, log-rank test). U toj studiji dodatak ABC shemi ZDV/3TC/EFV nije značajno poboljšao djelotvornost.

		ZDV/3TC/ ABC	ZDV/3TC/ EFV	ZDV/3TC/ABC/E FV
Virološki neuspjeh (HIV RNA >200 kopija/ml)	32 tjedna	26%	16%	13%
	144 tjedna	-	26%	25%
Virološki uspjeh (48 tjedana HIV RNA < 50 kopija/ml)		63%	80%	86%

- *Prethodno liječene odrasle osobe*

U odraslih bolesnika umjereno izloženih antiretrovirusnim lijekovima dodavanje abakavira u kombinaciju za antiretrovirusnu terapiju pruža umjerenu korist u smanjenju virusnog opterećenja (medijan promjene 0,44 log₁₀ kopija/ml u 16. tjednu).

U bolesnika koji su prethodno intenzivno liječeni NRTI-ma, djelotvornost abakavira je vrlo mala. Stupanj koristi kao dijela nove kombinacije ovisi o prirodi i trajanju prethodnog liječenja, koje je moglo izabrati HIV-1 varijante s križnom rezistencijom na abakavir.

Primjena jedanput na dan (600 mg):

- *Prethodno neliječeni odrasli bolesnici*

Režim doziranja abakavira jedanput na dan podupire multicentrična, dvostruko slijepa, kontrolirana studija (CNA30021), provedena na 770 prethodno neliječenih odraslih bolesnika zaraženih virusom HIV tijekom 48 tjedana. To su bili pretežno bili asimptomatski bolesnici s HIV infekcijom –Centar za kontrolu bolesti i prevenciju (CDC) stupanj A. Oni su bili randomizirani u dvije skupine koje su primale ili abakavir (600 mg jedanput na dan ili abakavir 300 mg dvaput na dan, u kombinaciji s efavirenzom i lamivudinom jedanput na dan. U oba režima liječenja zabilježen je sličan klinički uspjeh (ocijenjena razlika liječenja: -1,7; 95% CI -8,4; 4,9). Iz tih rezultata može se zaključiti s 95% pouzdanošću da stvarna razlika nije veća od 8,4% u korist doziranja dvaput na dan. Ta potencijalna razlika je dovoljno mala da se može donijeti konačan zaključak kako je doziranje abakavira jedanput na dan jednako vrijedno doziranju dvaput na dan.

Zabilježena je mala ukupna incidencija izostanka virološkog odgovora (virusno opterećenje > 50 kopija/ml), slična u obje skupine (10% u skupini liječenoj jedanput na dan i 8% u skupini liječenoj dvaput na dan). U malom uzorku za genotipsku analizu zabilježen je trend prema većoj stopi mutacija povezanih s NRTI pri doziranju abakavira jedanput na dan u odnosu na doziranje dvaput na dan. Zbog ograničenih podataka iz ove studije ne mogu se izvući čvrsti zaključci. Zasad nema dovoljno podataka o dugoročnoj primjeni abakavira u doziranju jedanput na dan (dulje od 48 tjedana).

- *Prethodno liječene odrasle osobe*

U studiji CAL30001, 182 bolesnika koji pri prethodnom liječenju nisu imali virološki odgovor, randomizirani su tako da su tijekom 48 tjedana dobivali ili fiksnu kombinaciju abakavira i lamivudina jedanput na dan ili abakavir u dozi od 300 mg dvaput na dan uz lamivudin 300 mg jedanput na dan, u oba slučaja u kombinaciji s tenofovirom i nekim inhibitorom proteaze ili nekim nenukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze. Rezultati, temeljeni na usporedivom smanjenju HIV-1 RNA, određenom prema prosječnoj površini pod krivuljom umanjenoj za početne vrijednosti, pokazuju da je skupina koja je primala fiksnu kombinaciju jednako vrijedna kao skupina koja je primala abakavir dvaput na dan (AAUCMB; -1,65 log₁₀ kopija/ml naspram -1,83 log₁₀ kopija/ml, 95% CI; -0,13; 0,38). U obje skupine (populacija s namjerom liječenja) bio je sličan i udio bolesnika s HIV-1 RNA < 50 kopija/ml (50% naspram 47%), te onih s < 400 kopija/ml (54% naspram 57%). Međutim, budući da su u studiju bili uključeni bolesnici koji su prethodno samo umjereno liječeni, te da početno virusno opterećenje u dvije ispitivane skupine nije bilo uravnoteženo, pri interpretaciji ovih rezultata potreban je oprez.

U studiji ESS30008, 260 bolesnika u kojih je u prvoj liniji liječenja režimom abakavir u dozi od 300 mg dvaput na dan i lamivudin u dozi od 150 mg dvaput na dan uz inhibitor proteaze ili nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze došlo do supresije virusa, randomizirano je tako da su 48 tjedana ili nastavili s tim režimom ili prešli na liječenje fiksnom kombinacijom abakavira i lamivudina uz inhibitor proteaze ili nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze. Rezultati pokazuju da je u skupini koja je primala fiksnu kombinaciju virološki odgovor bio usporediv (jednako vrijedan) odgovoru u skupini koja je primala abakavir i lamivudin, na temelju udjela osoba s HIV-1 RNA < 50 kopija/ml (90%, odnosno 85%, 95% CI; -2,7; 13,5).

Dodatne informacije:

Još nije u potpunosti ocijenjena sigurnost i djelotvornost lijeka Ziagen u brojnim kombinacijama s različitim lijekovima (osobito u kombinaciji s nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze, NNRTI).

Abakavir prodire u cerebrospinalnu tekućinu (CSF) (vidjeti dio 5.2), te je dokazano da smanjuje količinu RNA HIV-1 u cerebrospinalnoj tekućini. Međutim, nije uočen učinak na neuropsihološka svojstva kad je primijenjen bolesnicima s demencijom povezanom s AIDS-om.

Pedijatrijska populacija:

U sklopu randomiziranog, multicentričnog, kontroliranog ispitivanja s pedijatrijskim bolesnicima zaraženima HIV-om provedena je randomizirana usporedba režima primjene abakavira i lamivudina jedanput na dan u odnosu na režim primjene dvaput na dan. U ispitivanje ARROW (COL105677) bilo je uključeno 1206 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 17 godina, kojima su se lijekovi dozirali sukladno preporukama za doziranje prema tjelesnoj težini, objavljenima u smjernicama za liječenje Svjetske zdravstvene organizacije (Antiretrovirusna terapija za dojenčad i djecu zaraženu HIV-om, 2006.). Nakon 36 tjedana liječenja režimom koji je uključivao primjenu abakavira i lamivudina dvaput na dan, 669 za to prikladnih ispitanika bilo je randomizirano ili za nastavak liječenja uz doziranje dvaput na dan ili za prelazak na liječenje abakavirom i lamivudinom jedanput na dan tijekom najmanje 96 tjedana. Važno je napomenuti da iz tog ispitivanja nisu bili dostupni klinički podaci za djecu mlađu od 1 godine. Rezultati su sažeto prikazani u sljedećoj tablici:

Virološki odgovor na temelju plazmatske razine HIV-1 RNA manje od 80 kopija/ml u 48. tjednu i 96. tjednu nakon randomizacije za primjenu abakavira + lamivudina jedanput na dan naspram dvaput na dan u ispitivanju ARROW (analiza prema opaženome)

	Dvaput na dan N (%)	Jedanput na dan N (%)
0. tjedan (nakon ≥ 36 tjedana liječenja)		
HIV-1 RNA u plazmi <80 kopija/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Razlika u riziku (jedanput na dan-dvaput na dan)	-4,8% (95% CI -11,5% do +1,9%), p=0,16	
48. tjedan		
HIV-1 RNA u plazmi <80 kopija/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Razlika u riziku (jedanput na dan-dvaput na dan)	-1,6% (95% CI -8,4% do +5,2%), p=0,65	
96. tjedan		
HIV-1 RNA u plazmi <80 kopija/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Razlika u riziku (jedanput na dan-dvaput na dan)	-2,3% (95% CI -9,3% do +4,7%), p=0,52	

Prema unaprijed određenoj granici neinferiornosti od -12%, pokazalo se da je skupina koja je primala abakavir + lamivudin jedanput na dan bila neinferiorna skupini koja je primala te lijekove dvaput na dan, s obzirom na primarnu mjeru ishoda od <80 kopija/ml u 48. tjednu, ali i u 96. tjednu (sekundarna mjera ishoda), kao i sve druge ispitivane granične vrijednosti (<200 kopija/ml, <400 kopija/ml, <1000 kopija/ml), koje su se sve nalazile značajno unutar spomenute granice neinferiornosti. Analize podskupina u kojima se ispitivala heterogenost doziranja jedanput na dan naspram doziranja dvaput na dan nije ukazala na značajan učinak spola, dobi ni virusnog opterećenja pri randomizaciji. Zaključci su potvrđivali neinferiornost neovisno o metodi analize.

U zasebnom ispitivanju, u kojem su se uspoređivale otvorene kombinacije NRTI-ja (sa slijepim nelfinavirom ili bez njega) u djece, veći udio bolesnika liječenih abakavirom i lamivudinom (71%) ili abakavirom i zidovudinom (60%) imalo je razinu HIV-1 RNA ≤ 400 kopija/ml nakon 48 tjedana u

usporedbi s onima koji su primali kombinaciju lamivudina i zidovudina (47%) [$p=0,09$, u analizi bolesnika s namjerom liječenja]. Slično tome, veći udjeli djece liječene kombinacijama koje su sadržavale abakavir imali su HIV-1 RNA ≤ 50 kopija/ml u 48. tjednu (53%, 42% odnosno 28%, $p=0,07$).

U jednom je farmakokinetičkom ispitivanju (PENTA 15) četvero ispitanika mlađih od 12 mjeseci s kontroliranim virusnim opterećenjem bilo prebačeno s oralne otopine abakavir plus lamivudin dvaput na dan na režim doziranja jedanput na dan. Tri su ispitanika imala nemjerljivo virusno opterećenje, a jedan je imao plazmatsku razinu HIV-RNA od 900 kopija/ml u 48. tjednu. U tih ispitanika nisu primijećeni nikakvi sigurnosni problemi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Abakavir se brzo i dobro apsorbira prilikom peroralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost oralnog oblika abakavira u odraslih iznosi oko 83%. Nakon peroralne primjene, srednje vrijeme (t_{max}) u kojem se postiže maksimalna koncentracija abakavira u serumu je oko 1,5 sati za lijek u obliku tablete te približno 1,0 sat za lijek u obliku otopine.

Nisu uočene razlike između AUC-a tableta i AUC-a oralne otopine. Pri terapijskim dozama i doziranju od 300 mg dvaput na dan, srednja vrijednost C_{max} abakavira u stanju dinamičke ravnoteže je otprilike 3 $\mu\text{g/ml}$ (koeficijent varijacije 30%), a C_{min} 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (koeficijent varijacije 99%). Srednja vrijednost AUC-a tijekom intervala doziranja od 12 sati iznosi 6,02 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (koeficijent varijacije 29%), što odgovara dnevnom AUC-u od oko 12 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Vrijednost C_{max} za oralnu otopinu je nešto viša nego za tablete. Nakon pojedinačne doze od 600 mg abakavira, srednja vrijednost C_{max} abakavira iznosi približno 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (koeficijent varijacije 28%), a srednja vrijednost AUC_{∞} 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (koeficijent varijacije 21%).

Hrana odgađa apsorpciju i smanjuje C_{max} , ali ne utječe na sveukupnu koncentraciju u plazmi (AUC). Stoga se Ziagen može uzimati s ili bez hrane.

Distribucija

Nakon intravenske primjene, prividni volumen raspodjele bio je oko 0,8 l/kg, što pokazuje da abakavir slobodno ulazi u tjelesna tkiva.

Ispitivanja na bolesnicima zaraženim HIV-om pokazala su dobro prodiranje abakavira u CSF, s omjerom AUC-a u CSF u odnosu na plazmu između 30 do 44%. Opažene vrijednosti vršnih koncentracija su 9 puta veće nego IC_{50} abakavira od 0,08 $\mu\text{g/ml}$ ili 0,26 μM , kad se abakavir daje u dozi od 600 mg dvaput na dan.

Studije o vezanju na proteine plazme *in vitro* pokazuju da se abakavir u terapijskim koncentracijama veže slabo do umjereno (~49%) na ljudske proteine plazme. To ukazuje na nisku vjerojatnost interakcije lijekova putem kompetitivnog vezanja na proteine plazme.

Biotransformacija

Abakavir se primarno metabolizira u jetri, a približno 2% od primijenjene doze se eliminira nepromijenjeno renalnom ekskrecijom. Glavni put metabolizma u čovjeka odvija se pomoću alkohol dehidrogenaze i glukuronidacije, te se pri tome stvara 5'-karboksilna kiselina i 5'-glukuronid koji čine oko 66% primijenjene doze. Metaboliti se izlučuju u urin.

Eliminacija

Srednje poluvrijeme abakavira je oko 1,5 sati. Nakon davanja višekratnih oralnih doza abakavira od 300 mg dvaput na dan nije bilo značajnog nakupljanja abakavira. Eliminacija abakavira ide putem metabolizma u jetri s kasnijom ekskrecijom metabolita primarno putem urina. Metaboliti i nepromijenjeni abakavir čine oko 83% primijenjene doze abakavira koja se izlučuje urinom. Ostatak se eliminira fecesom.

Unutarstanična farmakokinetika

U ispitivanju 20 bolesnika zaraženih virusom HIV, koji su primali abakavir u dozi od 300 mg dvaput na dan, pri čemu su jednu dozu od 300 mg uzeli prije 24-satnog razdoblja uzimanja uzoraka, geometrijsko srednje terminalno unutarstanično poluvrijeme karbovir-TP-a u stanju dinamičke ravnoteže iznosilo je 20,6 sati, u usporedbi s geometrijskim srednjim poluvremenom abakavira u plazmi od 2,6 sati.

U križnoj studiji 27 bolesnika zaraženih virusom HIV unutarstanična izloženost karbovir-TP-u bila je veća pri doziranju od 600 mg abakavira jedanput na dan ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max24,ss} + 99\%$ i $C_{trough} + 18\%$) u usporedbi s 300 mg dvaput na dan. Općenito, ovi podaci podupiru primjenu abakavira u dozi od 600 mg jedanput na dan u liječenju bolesnika s HIV infekcijom. Osim toga, djelotvornost i sigurnost abakavira primijenjenog jedanput na dan dokazana je i u pivotalnoj kliničkoj studiji (CNA30021- vidjeti dio 5.1 Kliničko iskustvo).

Posebne populacije bolesnika

Bolesnici s oštećenjem jetre

Abakavir se primarno metabolizira u jetri. Farmakokinetika abakavira ispitivana je u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh vrijednost 5-6) koji su primili jednokratnu dozu od 600 mg; medijan (raspon) AUC vrijednosti bio je 24,1 (10,4 do 54,8) ug.h/ml. Rezultati su pokazali prosječan (90% CI) porast AUC-a abakavira za 1,89 puta [1,32; 2,70], te produljenje poluvremena za 1,58 puta [1,22; 2,04]. Ne može se dati konačna preporuka za redukciju doze u bolesnika s blagim oštećenjem jetre zbog znatnih varijacija u izloženosti abakaviru.

Abakavir se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Abakavir se primarno metabolizira putem jetre, a približno 2% abakavira se izlučuje urinom u nepromijenjenom obliku. Farmakokinetika abakavira u bolesnika s krajnjim stadijem bubrežne bolesti jednaka je kao u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Stoga nije potrebno smanjenje doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Zbog ograničenog iskustva, treba izbjegavati primjenu lijeka Ziagen u bolesnika s krajnjim stadijem bubrežne bolesti.

Pedijatrijska populacija

Klinička ispitivanja provedena s djecom pokazala su da se abakavir brzo i dobro apsorbira nakon primjene oralne otopine i tablete u djece. Pokazalo se da je izloženost abakaviru jednaka uz obje formulacije kada se one primjenjuju u istoj dozi. Djeca koja primaju oralnu otopinu abakavira sukladno preporučenom režimu doziranja postižu sličnu razinu izloženosti abakaviru kao i odrasli. Djeca koja primaju tablete abakavira za peroralnu primjenu sukladno preporučenom režimu doziranja postižu više razine izloženosti abakaviru u plazmi nego djeca koja primaju oralnu otopinu jer se tabletama primjenjuju veće doze u mg/kg.

Nema dovoljno podataka o sigurnosti primjene da bi se mogla preporučiti uporaba lijeka Ziagen u dojenčadi mlađe od tri mjeseca. Ograničeni dostupni podaci ukazuju da doza oralne otopine od 2 mg/kg u novorođenčadi mlađe od 30 dana omogućuje sličan ili veći AUC u usporedbi s dozom oralne otopine od 8 mg/kg koja se daje starijoj djeci.

Farmakokinetički podaci dobiveni su u 3 farmakokinetička ispitivanja (PENTA 13, PENTA 15 i farmakokinetičko podispitivanje u sklopu ispitivanja ARROW), u kojima su sudjelovala djeca mlađa od 12 godina. Ti su podaci prikazani u tablici u nastavku:

Sažetak plazmatske vrijednosti AUC(0-24) (µg.h/ml) abakavira u stanju dinamičke ravnoteže i statističke usporedbe peroralne primjene jedanput na dan u odnosu na primjenu dvaput na dan u svim ispitivanjima

Ispitivanje	Dobna skupina	Abakavir 16 mg/kg jedanput na dan – geometrijska srednja vrijednost (95% CI)	Abakavir 8 mg/kg dvaput na dan – geometrijska srednja vrijednost (95% CI)	Usporedba primjene jedanput naspram dvaput na dan – omjer geometrijskih srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata (90% CI)
Farmakokinetičko podispitivanje u ispitivanju ARROW 1. dio	3-12 godina (N=36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89; 1,08)
PENTA 13	2-12 godina (N=14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	3-36 mjeseci (N=18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

U ispitivanju PENTA 15, geometrijska srednja vrijednost AUC(0-24) abakavira u plazmi (95% CI) u četiri ispitanika mlađa od 12 mjeseci koja su s režima primjene dvaput na dan prešla na režim primjene jedanput na dan (vidjeti dio 5.1) iznosila je 15,9 (8,86; 28,5) µg.h/ml uz doziranje jedanput na dan te 12,7 (6,52; 24,6) µg.h/ml uz doziranje dvaput na dan.

Starije osobe

Farmakokinetika abakavira nije ispitivana u bolesnika starijih od 65 godina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Abakavir nije bio mutagen u testovima na bakterijama, ali je pokazao aktivnost *in vitro* u testovima kromosomske aberacije na humanim limfocitima, mišjem limfomu i mikronukleusnom testu *in vivo*. To je u skladu s poznatom aktivnošću drugih analoga nukleozida. Ovi rezultati ukazuju da abakavir ima slab potencijal da uzrokuje oštećenje kromosoma i *in vivo* i *in vitro* u visokim koncentracijama prilikom testiranja.

Ispitivanja kancerogenosti oralno primijenjenog abakavira u miševa i štakora pokazala su porast incidencije malignih i nemalignih tumora. Maligni tumori javljali su se na prepucijskoj žlijezdi u mužjaka i klitoralnoj žlijezdi u ženki obje vrste, te u štitnjači mužjaka štakora i jetri, mokraćnom mjehuru, limfnim čvorovima i potkožnom tkivu ženki štakora.

Većina tih tumora nastala je pri najvišim dozama abakavira od 330 mg/kg/dan u miševa i 600 mg/kg/dan u štakora. Izuzetak je tumor prepucijske žlijezde koji se javljao pri dozi od 110 mg/kg u miševa. Sistemska izloženost pri kojoj nije bilo nikakvog učinka u miševa i štakora bila je 3-7 puta veća od sistemske izloženosti u ljudi tijekom liječenja. Iako kancerogeni potencijal u ljudi nije poznat, ovi podaci ukazuju da potencijalna klinička korist nadmašuje kancerogeni rizik u ljudi.

U pretkliničkim toksikološkim ispitivanjima pokazalo se da abakavir povećava težinu jetre u štakora i majmuna. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat. Nema dokaza iz kliničkih ispitivanja koji bi ukazivali da je abakavir hepatotoksičan. Osim toga, u ljudi nije zabilježena autoindukcija metabolizma abakavira niti indukcija metabolizma drugih lijekova koji se metaboliziraju u jetri.

Nakon dvogodišnje primjene abakavira, primijećena je blaga degeneracija miokarda u miševa i štakora. Sistemska izloženost bila je ekvivalentna 7 do 24 puta većoj od predviđene izloženosti u ljudi. Klinički značaj ovog nalaza nije određen.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti, primijećena je toksičnost za razvoj embrija i fetusa u štakora, ali ne i u kunića. Ovi nalazi uključuju smanjenu fetalnu tjelesnu težinu, fetalni edem i porast varijacija/malformacija kostura, rane intrauterine smrti i mrtvorodjenčad. Iz tih podataka o embriofetalnoj toksičnosti ne mogu se izvući zaključci o teratogenom potencijalu abakavira.

Ispitivanja o fertilitnosti u štakora pokazuju da abakavir nije imao utjecaja na fertilitnost mužjaka ni ženki.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

sorbitol 70% (E420)
saharinnatrij
natrijev citrat
citratna kiselina, bezvodna
metilparahidroksibenzoat (E218)
propilparahidroksibenzoat (E216)
propilenglikol (E1520)
maltodekstrin
laktatna kiselina
gliceroltriacetat
umjetna aroma jagode i banane
pročišćena voda
natrijev hidroksid i/ili kloridna kiselina za podešavanje pH

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Nakon prvog otvaranja spremnika: 2 mjeseca

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ziagen oralna otopina se isporučuje u bocama od polietilena visoke gustoće sa sigurnosnim zatvaračima za djecu, koje sadrže 240 ml oralne otopine.

Pakiranje također sadrži polietilenski nastavak za štrcaljku, štrcaljku od 10 ml za oralno doziranje od polipropilenske cijevi (sa oznakama ml) i polietilenskim klipom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Plastični nastavak i štrcaljka za oralno doziranje su priloženi za precizno određivanje doze oralne otopine. Nastavak se postavi u grlo boce i štrcaljka se pričvrsti na nastavak. Boca se okrene i povuče se točan volumen.

Neiskorišten lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/112/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 8. srpnja 1999.

Datum posljednje obnove odobrenja: 21. ožujka 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI ZA SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Filmom obložene tablete

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

Oralna otopina

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (Vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.cstavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI ZA SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP) koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA - TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Ziagen 300 mg filmom obložene tablete
abakavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg abakavira (u obliku abakavirsulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obložene, tablete s razdjelnom crtom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Odvojite priloženu Karticu s upozorenjem, jer sadrži važne sigurnosne informacije.

UPOZORENJE! U slučaju bilo kojih simptoma reakcije preosjetljivosti, ODMAH kontaktirajte svog liječnika.

"Povucite ovdje" (s priloženom Karticom s upozorenjem)

8. ROK VALJANOSTI

EXP {MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/112/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

ziagen 300mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

TEKST ZA BLISTER TABLETA

1. NAZIV LIJEKA

Ziagen 300 mg tablete

abakavir

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ViiV Healthcare BV

3. ROK VALJANOSTI

EXP {MM/GGGG}

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

TEKST KARTICE S UPOZORENJEM

1. STRANA

VAŽNO - KARTICA S UPOZORENJEM
ZIAGEN (abakavir) tablete
Ovu karticu uvijek nosite sa sobom

Budući da Ziagen sadrži abakavir, neki bolesnici koji uzimaju Ziagen mogu razviti reakciju preosjetljivosti (ozbiljnu alergijsku reakciju) koja **može biti opasna po život** ako se nastavi sa uzimanjem lijeka Ziagen. **ODMAH SE JAVITE SVOM LIJEČNIKU koji će Vam savjetovati trebate li prestati uzimati Ziagen ako:**

- 1) **dobijete osip po koži ILI**
- 2) **razvijete jedan ili više simptoma iz barem DVIJE od sljedećih skupina:**
 - vrućica
 - nedostatak daha, grlobolja ili kašalj
 - mučnina ili povraćanje ili proljev ili bol u trbuhu
 - težak umor ili osjećaj boli u cijelom tijelu ili osjećaj opće slabosti

Ako ste zbog takve reakcije prestali uzimati Ziagen, **VIŠE NIKADA** ne smijete uzimati Ziagen niti druge lijekove koji sadrže abakavir (npr. Kivexa, Trizivir ili Triumeq), jer se **unutar nekoliko sati** možete razviti po život opasno sniženje krvnog tlaka ili smrt.

(pogledajte drugu stranu kartice)

2. STRANA

Odmah obavijestite svog liječnika ako smatrate da imate reakciju preosjetljivosti na Ziagen. Ispod upišite podatke svog liječnika:

Ime liječnika:..... Tel:.....

Ako Vaš liječnik nije dostupan, hitno potražite savjet drugog liječnika (npr. hitni prijem najbliže liječničke ustanove).

Za općenite upite vezane uz Ziagen, kontaktirajte GlaxoSmithKlineTel:(naziv lokalne tvrtke i telefonski broj će biti navedeni ovdje).

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA - ORALNA OTOPINA

1. NAZIV LIJEKA

Ziagen 20 mg/ml oralna otopina
abakavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml oralne otopine sadrži 20 mg abakavira (u obliku abakavirsulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: sorbitol (340 mg/ml, E420), metilparahidroksibenzoat (E218) i propilparahidroksibenzoat (E216). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

240 ml oralne otopine

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Odvojite priloženu Karticu s upozorenjem, jer sadrži važne sigurnosne informacije.

UPOZORENJE! U slučaju bilo kojih simptoma reakcije preosjetljivosti, ODMAH kontaktirajte svog liječnika.

"Povucite ovdje" (s priloženom Karticom s upozorenjem)

8. ROK VALJANOSTI

EXP {MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C

Baciti dva mjeseca nakon prvog otvaranja

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/112/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ziagen 20mg/ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOCI - ORALNA OTOPINA

1. NAZIV LIJEKA

Ziagen 20 mg/ml oralna otopina
abakavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml oralne otopine sadrži 20 mg abakavira (u obliku abakavirsulfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: sorbitol (340 mg/ml, E420), metilparahidroksibenzoat (E218) i propilparahidroksibenzoat (E216). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

240 ml oralne otopine

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP {MM/GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C

Baciti dva mjeseca nakon prvog otvaranja

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/112/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

TEKST KARTICE S UPOZORENJEM

1. STRANA

VAŽNO - KARTICA S UPOZORENJEM
ZIAGEN (abakavir) oralna otopina
Ovu karticu uvijek nosite sa sobom

Budući da Ziagen sadrži abakavir, neki bolesnici koji uzimaju Ziagen mogu razviti reakciju preosjetljivosti (ozbiljnu alergijsku reakciju) koja **može biti opasna po život** ako se nastavi sa uzimanjem lijeka Ziagen.

ODMAH SE JAVITE SVOM LIJEČNIKU koji će Vam savjetovati trebate li prestati uzimati Ziagen ako:

- 1) **dobijete osip po koži ILI**
- 2) **razvijete jedan ili više simptoma iz barem DVIJE od sljedećih skupina:**
 - vrućica
 - nedostatak daha, grlobolja ili kašalj
 - mučnina ili povraćanje ili proljev ili bol u trbuhu
 - težak umor ili osjećaj boli u cijelom tijelu ili osjećaj opće slabosti

Ako ste zbog takve reakcije prestali uzimati Ziagen, **VIŠE NIKADA** ne smijete uzimati Ziagen niti druge lijekove koji sadrže abakavir (npr. Kivexa, Trizivir ili Triumeq), jer se **unutar nekoliko sati** možete razviti po život opasno sniženje krvnog tlaka ili smrt.

(pogledajte drugu stranu kartice)

2. STRANA

Odmah obavijestite svog liječnika ako smatrate da imate reakciju preosjetljivosti na Ziagen. Ispod upišite podatke svog liječnika:

Ime liječnika:..... Tel:.....

Ako Vaš liječnik nije dostupan, hitno potražite savjet drugog liječnika (npr. hitni prijem najbliže liječničke ustanove).

Za općenite upite vezane uz Ziagen, kontaktirajte GlaxoSmithKlineTel:(naziv lokalne tvrtke i telefonski broj će biti navedeni ovdje).

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Ziagen 300 mg filmom obložene tablete abakavir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

VAŽNO— Reakcije preosjetljivosti

Ziagen sadrži abakavir (koji je također djelatna tvar u lijekovima kao što su **Kivexa, Triumeq i Trizivir**).

Neki bolesnici koji uzimaju abakavir mogu razviti **reakciju preosjetljivosti** (ozbiljnu alergijsku reakciju) koja **može biti opasna po život** ako se nastavi s uzimanjem lijekova koji sadrže abakavir.

Morate pažljivo pročitati sve informacije u okviru “Reakcije preosjetljivosti” u dijelu 4.

Pakiranje lijeka Ziagen sadrži i **Karticu s upozorenjem**, kako bi podsjetila Vas i medicinske djelatnike na moguću preosjetljivost na abakavir. **Molimo Vas da tu karticu odvojite i nosite uvijek sa sobom.**

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Ziagen i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ziagen
3. Kako uzimati Ziagen
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ziagen
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ziagen i za što se koristi

Ziagen je namijenjen liječenju infekcije HIV-om (virusom humane imunodeficijencije).

Ziagen sadrži djelatnu tvar abakavir. Abakavir pripada skupini antiretrovirusnih lijekova, nazvanih *nukleozidnim analozima - inhibitorima reverzne transkriptaze (NRTI)*.

Ziagen ne liječi u potpunosti infekciju HIV-a, već smanjuje količinu virusa u tijelu i održava je na niskoj razini. Također povećava broj CD4 stanica u krvi. CD4 stanice su vrsta bijelih krvnih stanica koje imaju važnu ulogu pomaganja organizmu da se obrani od infekcije.

Ne odgovaraju svi bolesnici na liječenje lijekom Ziagen na isti način. Liječnik će nadzirati učinkovitost liječenja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ziagen

Nemojte uzimati Ziagen:

- ako ste **alergični** (*preosjetljivi*) na abakavir (ili bilo koji lijek koji sadržava abakavir npr. **Triumeq**, **Trizivir** ili **Kivexa**), ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
Pozorno pročitajte sve informacije o reakcijama preosjetljivosti u dijelu 4.
Provjerite sa svojim liječnikom ako mislite da se to odnosi na Vas.

Budite posebno oprezni s lijekom Ziagen

Neki bolesnici koji uzimaju Ziagen za HIV su pod višim rizikom od razvoja ozbiljnih nuspojava. Stoga morate biti svjesni dodatnih rizika:

- ako imate **umjerenu ili tešku bolest jetre**
- ako ste ikada bolovali od **bolesti jetre**, uključujući hepatitis B ili C
- ako ste ozbiljno **pretili** (posebice ako ste žena)
- ako imate **tešku bubrežnu bolest**
Obavijestite liječnika ako se išta od navedenog odnosi na Vas. Možda ćete trebati dodatne pretrage, uključujući krvne pretrage, dok uzimate terapiju. **Pogledajte dio 4 za više informacija.**

Reakcije preosjetljivosti na abakavir

Čak i u bolesnika koji nemaju gen HLA-B*5701 može se razviti **reakcija preosjetljivosti** (ozbiljna alergijska reakcija).

Pozorno pročitajte sve informacije o reakcijama preosjetljivosti u dijelu 4 u ovoj Uputi.

Rizik od srčanog udara

Ne može se isključiti da abakavir može povisiti rizik od nastanka srčanog udara.

Obavijestite liječnika ako imate problema sa srcem, ako pušite ili imate bolest koja može povisiti rizik za srčanu bolest kao što je visoki krvni tlak ili dijabetes. Nemojte prestajati uzimati Ziagen, osim ako Vam to nije savjetovao liječnik.

Obratite pozornost na važne znakove

Neki ljudi koji uzimaju terapiju za liječenje HIV-a razvijaju i druga stanja koja mogu biti ozbiljna. Zbog toga morate biti upoznati s važnim znakovima i simptomima na koje treba obratiti pozornost prilikom uzimanja lijeka Ziagen.

Pozorno pročitajte informacije “Ostale moguće nuspojave u kombiniranoj terapiji za HIV” u dijelu 4 ove upute.

Drugi lijekovi i Ziagen

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali **bilo koji drugi lijek** uključujući biljne lijekove i lijekove koje ste kupili bez recepta. Zapamtite da svakako obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako započnete uzimati nove lijekove dok istovremeno uzimate Ziagen.

Neki lijekovi imaju interakciju s lijekom Ziagen

Oni uključuju:

- **fenitoin** za liječenje epilepsije.
Obavijestite liječnika ako uzimate fenitoin. Liječnik bi Vas trebao nadzirati dok uzimate Ziagen.
- **metadon**, kao **nadmjesna terapija za heroin**. Abakavir povisuje stopu po kojoj se metadon eliminira iz organizma. Ako uzimate metadon, biti ćete nadzirani zbog razvoja simptoma odvikavanja. Dozu metadona će možda trebati prilagoditi (promijeniti).
Obavijestite svog liječnika ako uzimate metadon.
- **Riocigvat**, za liječenje **visokog krvnog tlaka u krvnim žilama** (plućnim arterijama) koje dovode krv iz srca u pluća. Liječnik će Vam možda trebati smanjiti dozu riocigvata budući da abakavir može povećati razinu riocigvata u krvi.

Trudnoća

Ziagen se ne preporučuje za primjenu tijekom trudnoće. Ziagen i slični lijekovi mogu uzrokovati nuspojave u nerođene djece. Ako ste Ziagen uzimali tijekom trudnoće, postoji mogućnost da liječnik zatraži redovito provođenje pretraga krvi i drugih dijagnostičkih pretraga kako bi pratio razvoj vašega djeteta. U djece čije su majke tijekom trudnoće uzimale NRTI-jeve prevagnula je korist od zaštite protiv HIV-a u odnosu na rizike od nuspojava.

Dojenje

Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Mala količina sastojaka lijeka Ziagen također može prijeći u majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

Upravljanje vozilima ili strojevima

Ne upravljajte vozilima ili strojevima ako se ne osjećate dobro.

Važne informacije o nekim sastojcima Ziagen tableta

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Ziagen

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Tabletu progutajte s vodom. Ziagen možete uzimati s ili bez hrane.

Ako ne možete progutati tabletu, možete je izdrobiti i pomiješati s malom količinom hrane ili pića, te uzeti odmah cijelu dozu.

Ostanite u redovitom kontaktu sa svojim liječnikom

Ziagen Vam pomaže da kontrolirate stanje bolesti. Uvijek nastojite uzimati terapiju svakodnevno kako se bolest ne bi pogoršala. No, i nadalje možete razviti druge infekcije ili bolesti povezane s HIV infekcijom.

Ostanite u kontaktu sa svojim liječnikom i nemojte prestati uzimati Ziagen bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.

Koliku dozu uzeti

Odrasli, adolescenti i djeca tjelesne težine najmanje 25 kg

Uobičajena doza lijeka Ziagen je 600 mg na dan. Ona se može uzeti kao jedna tableta od 300 mg dvaput na dan ili kao dvije tablete od 300 mg jedanput na dan.

Djeca od navršениh godinu dana i tjelesne težine manje od 25 kg

Doza ovisi o tjelesnoj težini djeteta. Preporučena doza je:

- **Djeca tjelesne težine najmanje 20 kg, ali manje od 25 kg:** Uobičajena doza lijeka Ziagen je 450 mg na dan. Može se primijeniti kao 150 mg (pola tablete) ujutro i 300 mg (jedna cijela tableta) navečer ili kao 450 mg (jedna i pol tableta) jedanput na dan, sukladno savjetu liječnika.
- **Djeca tjelesne težine najmanje 14 kg, ali manje od 20 kg:** Uobičajena doza lijeka Ziagen je 300 mg na dan. Može se primijeniti kao 150 mg (pola tablete) dvaput na dan ili kao 300 mg (jedna cijela tableta) jedanput na dan, sukladno savjetu liječnika.

Tableta se može podijeliti na jednake doze.

Oralna otopina (20 mg abakavira/ml) je također dostupna za liječenje djece iznad 3 mjeseca starosti i težine manje od 14 kg, ili za djecu koja trebaju manje od uobičajene doze, ili koje ne mogu uzimati tablete.

Ako uzmete više lijeka Ziagen nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše lijeka Ziagen, obavijestite svog liječnika, ljekarnika, ili se javite za savjet u hitnu službu najbliže bolnice.

Ako ste zaboravili uzeti Ziagen

Ako zaboravite jednu dozu, uzmite je čim se sjetite i nastavite sa terapijom kao prije. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Važno je da Ziagen uzimate redovito jer neredovito uzimanje može povećati rizik od reakcije preosjetljivosti.

Ako prestanete uzimati Ziagen

Ako ste prestali uzimati Ziagen iz bilo kojeg razloga, a osobito zbog mogućih nuspojava ili druge bolesti:

Javite se svom liječniku prije nego ga ponovno počnete uzimati. Liječnik će provjeriti da li su simptomi povezani s reakcijom preosjetljivosti. Ako liječnik misli da bi mogli biti povezani, **bit će Vam rečeno da više nikad ne uzimate Ziagen ili bilo koji drugi lijek koji sadržava abakavir (npr. Triumeq, Trizivir ili Kivexa).** Važno je da slijedite savjet liječnika.

Ako Vam je liječnik savjetovao da ponovno počnete uzimati Ziagen, možda će Vam reći da prve doze uzmete na mjestu gdje Vam se u slučaju potrebe odmah može ukazati liječnička pomoć.

4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

U liječenju HIV infekcije nije uvijek moguće odrediti jesu li neke nuspojave uzrokovane lijekom Ziagen, drugim istodobno primijenjenim lijekovima ili su posljedica same bolesti. **Zato je vrlo važno da svog liječnika obavijestite o svim promjenama Vašeg zdravstvenog stanja.**

Čak i u bolesnika koji nemaju gen HLA-B*5701 može se razviti **reakcija preosjetljivosti** (ozbiljna alergijska reakcija), koja se u ovoj Uputi opisuje u posebno označenom okviru "Reakcije preosjetljivosti".

Vrlo je važno da je pročitate i razumijete informacije o toj ozbiljnoj reakciji.

Kao i niže navedene nuspojave za Ziagen, za vrijeme kombinirane terapije za HIV mogu se razviti i druga stanja.

Stoga je važno pročitati informacije navedene kasnije u ovom dijelu pod naslovom "Ostale moguće nuspojave u kombiniranoj terapiji za HIV".

Reakcije preosjetljivosti

Ziagen sadržava **abakavir** (koji je isto djelatna tvar u lijekovima **Trizivir, Triumeq i Kivexa**). Abakavir može uzrokovati ozbiljnu alergijsku reakciju koja se naziva reakcijom preosjetljivosti. Te su reakcije preosjetljivosti primijećene češće u osoba liječenih lijekovima koji sadrže abakavir.

Tko može zadobiti ovakve reakcije?

Svatko tko uzima Ziagen može razviti reakciju preosjetljivosti na abakavir koja može ugroziti život bolesnika, ako nastavi uzimati Ziagen.

Pojava takve reakcije je vjerojatnija ako imate gen pod nazivom **HLA-B*5701** (iako možete dobiti ovakvu reakciju i ako nemate taj gen). Trebali biste biti testirani za taj gen prije nego li će Vam Ziagen biti propisan kao terapija. **Ako znate da imate taj gen, obavijestite svog liječnika prije uzimanja lijeka Ziagen.**

Reakcija preosjetljivosti razvila se u približno 3 do 4 na svakih 100 bolesnika koji su se liječili abakavirom u kliničkim ispitivanjima, a nisu imali gen HLA-B*5701.

Koji su simptomi?

Najčešći simptomi su:

- **vrućica** (visoka temperatura) i **osip kože**.

Ostali česti simptomi su:

- mučnina, povraćanje, proljev, bol u truhu (abdomenu), izraziti umor.

Ostali simptomi uključuju:

Bolove u zglobovima ili mišićima, oticanje vrata, nedostatak zraka, grlobolju, kašalj, povremene glavobolje, upalu oka (konjunktivitis), vrijedovi u ustima, nizak krvni tlak, trnce ili utrnulost šaka ili stopala.

Kada se javljaju ovakve reakcije?

Reakcije preosjetljivosti mogu započeti u bilo koje vrijeme terapije lijekom Ziagen, no najčešće tijekom prvih 6 tjedana liječenja.

Ako se brinete za dijete koje je na terapiji lijekom Ziagen, važno je da razumijete informacije o reakciji preosjetljivosti. Ako Vaše dijete dobije simptome opisane dolje važno je da slijedite dane upute.

Odmah obavijestite svog liječnika:

1 ako dobijete osip, ILI

2 ako se pojave simptomi iz barem dvije od sljedećih grupa simptoma:

- vrućica
- nedostatak zraka, bolno grlo ili kašalj
- mučnina ili povraćanje, proljev ili bol u truhu
- osjećaj izrazitog umora ili bolova, opći osjećaj bolesti.

Vaš liječnik Vas može savjetovati da prestanete uzimati Ziagen.

Ako ste prestali uzimati Ziagen

Ako ste prestali uzimati Ziagen zbog reakcije preosjetljivosti, **ne smijete NIKADA VIŠE uzimati Ziagen ili bilo koji lijek koji sadržava abakavir (npr. Trizivir, Triumeq ili lijek Kivexa)**. Ako to učinite, već unutar nekoliko sati Vaš krvni tlak može pasti opasno nisko, što može uzrokovati smrt.

Ako ste prekinuli uzimati Ziagen zbog bilo kojeg razloga - posebice zato što mislite da imate nuspojave ili neku drugu bolest:

Obavijestite svog liječnika prije nego li ponovno započnete s terapijom. Liječnik će provjeriti da li su simptomi povezani s reakcijom preosjetljivosti. Ako liječnik misli da bi mogli biti povezani, **reći će Vam da više nikad ne uzimate Ziagen, niti bilo koji drugi lijek koji sadržava abakavir (npr. Trizivir, Triumeq ili Kivexa)**. Važno je da slijedite savjet liječnika.

Ponekad su se reakcije preosjetljivosti razvile u osoba koje su ponovno počele uzimati lijekove koji sadrže abakavir, a imale su samo jedan simptom naveden na Kartici s upozorenjima prije nego što su ga prestale uzimati.

Vrlo se rijetko reakcija preosjetljivosti razvila u bolesnika koji su ponovno počeli uzimati lijekove koji sadrže abakavir, a nisu imali nijedan simptom preosjetljivosti tijekom prethodne primjene tih lijekova.

Ako Vam je liječnik savjetovao da ponovno počnete uzimati Ziagen, možda će Vam reći da prve doze uzmete na mjestu gdje Vam se u slučaju potrebe odmah može ukazati liječnička pomoć.

Ako ste preosjetljivi na Ziagen, vratite sve neiskorištene Ziagen tablete na sigurno odlaganje. Upitajte svog liječnika ili ljekarnika za savjet.

Pakiranje lijeka Ziagen sadrži **Karticu s upozorenjima**, koja služi da Vas i zdravstvene djelatnike podsjeti na reakcije preosjetljivosti. **Odvojite tu karticu i uvijek je nosite sa sobom.**

Česte nuspojave

Mogu se pojaviti **u manje od 1 na 10** osoba:

- reakcija preosjetljivosti
- mučnina
- glavobolja
- povraćanje
- proljev
- gubitak apetita
- umor, gubitak energije
- vrućica (visoka temperatura)
- kožni osip.

Rijetke nuspojave

Mogu se pojaviti **u manje od 1 na 1000** osoba:

- upala gušterače (pankreatitis).

Vrlo rijetke nuspojave

Mogu se pojaviti **u manje od 1 na 10 000** osoba:

- kožni osip, koji može stvarati mjehuriće na koži i izgledati kao male mete (tamne točke u središtu, okružene svijetlim područjem s tamnim prstenom na rubu) (*erythema multiforme*)
- široko rasprostranjen osip sa žuljevima i ljuštenjima kože, posebice oko usta, nosa, očiju i genitalija (*Stevens-Johnsonov sindrom*) i u težim oblicima koji uzrokuju ljuštenje kože u više od 30% površine tijela (*toksična epidermalna nekroliza*)
- laktacidoza (nakupljanje mliječne kiseline u krvi)

Ako primijetite bilo koji od navedenih simptoma hitno obavijestite liječnika.

Ako zadobijete nuspojave

Ako bilo koja od navedenih nuspojava postane teška ili zabrinjavajuća ili ako primijetite bilo koju nuspojavu koja nije navedena u ovoj Uputi, potrebno je **obavijestiti liječnika ili ljekarnika.**

Ostale moguće nuspojave u kombiniranoj terapiji za HIV

Kombinirana terapija koja uključuje Ziagen može uzrokovati druga stanja koja se mogu razviti za vrijeme liječenja HIV-a.

Simptomi infekcije i upale

Stare infekcije mogu se razbuktati

Bolesnici s uznapredovalom HIV infekcijom (AIDS) imaju oslabljen imunološki sustav te su skloniji razvoju ozbiljnih infekcija (tzv. oportunističkih infekcija). Kada takve osobe započnu liječenje, može doći do ponovne aktivacije starije, do tada skrivene infekcije, koja može uzrokovati znakove i

simptome upale. Ti simptomi su vjerojatno uzrokovani jačanjem imunološkog sustava kako bi tijelo započelo borbu s tim infekcijama. Simptomi obično uključuju **vrućicu** te neke od sljedećih simptoma:

- glavobolju
- bol u truhu
- otežano disanje

Kako postaje snažniji, imunološki sustav u rijetkim slučajevima može napadati i zdravo tkivo u tijelu (*autoimuni poremećaji*). Simptomi autoimunih poremećaja mogu se razviti i više mjeseci nakon što počnete uzimati lijek za liječenje HIV infekcije. Simptomi mogu uključivati:

- osjećaj lupanja srca (brzi ili nepravilni otkucaji srca) ili nevoljno drhtanje
- hiperaktivnost (prekomjeren nemir i kretanje)
- slabost koja počinje u šakama i stopalima i širi se prema trupu.

Ako zadobijete bilo koji od ovih simptoma infekcije prilikom uzimanja lijeka Ziagen:

Odmah obavijestite svog liječnika. Ne uzimajte druge lijekove za infekciju prije nego li se savjetujete s liječnikom.

Možete imati problema s kostima

Neki bolesnici koji uzimaju terapiju za HIV razvijaju stanje koje se zove *osteonekroza*. U tom stanju dijelovi koštanog tkiva odumiru zbog smanjene opskrbe kostiju krvlju. Vjerojatnija je mogućnost da će bolesnici razviti to stanje:

- ako su uzimali kombiniranu terapiju kroz duže razdoblje
- ako su isto tako uzimali protuupalne lijekove nazvane kortikosteroidi
- ako konzumiraju alkohol
- ako je imunološki sustav vrlo oslabljen
- ako su pretili.

Znakovi osteonekroze uključuju:

- krutost zglobova
- stalne tupe bolove i povremene jače bolove (posebice u kuku, koljenu i ramenu)
- otežano kretanje.

Ako ste primijetili neki od ovih simptoma:

Obavijestite svog liječnika.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ziagen

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ziagen sadrži

Djelatna tvar u jednoj Ziagen filmom obloženoj tableti s razdjelnom crtom je 300 mg abakavira (u obliku abakavirsulfata).

Drugi sastojci u jezgri tablete su mikrokristalična celuloza, natrijev škroboglikolat, magnezijev stearat i koloidni, bezvodni silicijev dioksid. Ovojnica tablete sadrži triacetin, metilhidroksipropilcelulozu, titanijev dioksid, polisorbata 80 i žuti željezov oksid.

Kako Ziagen izgleda i sadržaj pakiranja

Ziagen filmom obložene tablete imaju otisnutu oznaku "GX 623" na obje strane. Tablete s razdjelnom crtom su žute boje, u obliku kapsule i dostupne su u blister pakiranjima koja sadrže 60 tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođač:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
FI.PT@gsk.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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Ziagen 20 mg/ml oralna otopina abakavir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

VAŽNO— Reakcija preosjetljivosti

Ziagen sadrži abakavir(koji je također djelatna tvar u lijekovima kao što su **Kivexa, Triumeq i Trizivir**).

Neki bolesnici koji uzimaju abakavir mogu razviti **reakciju preosjetljivosti** (ozbiljnu alergijsku reakciju) koja **može biti opasna po život** ako se nastavi s uzimanjem lijekova koji sadrže abakavir.

Morate pažljivo pročitati sve informacije u okviru “Reakcije preosjetljivosti” u dijelu 4.

Pakiranje lijeka Ziagen sadrži i **Karticu s upozorenjem**, kako bi podsjetila Vas i medicinsko osoblje na moguću preosjetljivost na abakavir. **Molimo Vas da tu karticu odvojite i nosite uvijek sa sobom.**

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Ziagen i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ziagen
3. Kako uzimati Ziagen
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ziagen
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ziagen i za što se koristi

Ziagen je namijenjen liječenju infekcija HIV-om (virusom humane imunodeficijencije).

Ziagen sadrži djelatnu tvar abakavir. Abakavir pripada skupini antiretrovirusnih lijekova, nazvanih *nukleozidnim analogima – inhibitorima reverzne transkriptaze (NRTI)*.

Ziagen ne liječi u potpunosti infekciju HIV-a, već smanjuje količinu virusa u tijelu i održava je na niskoj razini. Također povećava broj CD4 stanica u krvi. CD4 stanice su vrsta bijelih krvnih stanica koje imaju važnu ulogu pomaganja organizmu da se obrani od infekcije.

Ne odgovaraju svi bolesnici na liječenje lijekom Ziagen na isti način. Vaš liječnik će nadzirati učinkovitost liječenja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ziagen

Nemojte uzimati Ziagen:

- ako ste **alergični (preosjetljivi)** na abakavir (ili bilo koji lijek koji sadržava abakavir npr. **Triumeq**,

Trizivir ili Kivexa), ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Pozorno pročitajte sve informacije o reakcijama preosjetljivosti u dijelu 4.
Provjerite sa svojim liječnikom ako mislite da se to odnosi na Vas.

Budite posebno oprezni s lijekom Ziagen

Neki bolesnici koji uzimaju Ziagen za HIV su pod višim rizikom od razvoja ozbiljnih nuspojava. Stoga morate biti svjesni dodatnih rizika:

- ako imate **umjerenu ili tešku bolest jetre**
- ako ste ikada bolovali od **bolesti jetre**, uključujući hepatitis B ili C
- ako ste ozbiljno **pretili** (posebice ako ste žena)
- ako imate **tešku bubrežnu bolest**

Obavijestite liječnika ako se išta od navedenog odnosi na Vas. Možda ćete trebati dodatne pretrage, uključujući krvne pretrage, dok uzimate terapiju. **Pogledajte dio 4 za više informacija.**

Reakcije preosjetljivosti na abakavir

Čak i u bolesnika koji nemaju gen HLA-B*5701 može se razviti **reakcija preosjetljivosti** (ozbiljna alergijska reakcija).

Pozorno pročitajte sve informacije o reakcijama preosjetljivosti u dijelu 4 u ovoj Uputi.

Rizik od srčanog udara

Ne može se isključiti da abakavir može povisiti rizik od nastanka srčanog udara.

Obavijestite liječnika ako imate problema sa srcem, ako pušite ili imate bolest koja može povisiti rizik za srčanu bolest kao što je visoki krvni tlak ili dijabetes. Nemojte prestajati uzimati Ziagen, osim ako Vam to nije savjetovao liječnik.

Obratite pozornost na važne znakove

Neki ljudi koji uzimaju terapiju za liječenje HIV-a razvijaju i druga stanja koja mogu biti ozbiljna. Zbog toga morate biti upoznati s važnim znakovima i simptomima na koje treba obratiti pozornost prilikom uzimanja lijeka Ziagen.

Pozorno pročitajte informacije “Ostale moguće nuspojave u kombiniranoj terapiji za HIV” u dijelu 4 ove upute.

Drugi lijekovi i Ziagen

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali **bilo koji drugi lijek** uključujući biljne lijekove i lijekove koje ste kupili bez recepta. Zapamtite da svakako obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako započnete uzimati nove lijekove dok istovremeno uzimate Ziagen.

Neki lijekovi imaju interakciju s lijekom Ziagen

Oni uključuju:

- **fenitoin** za liječenje epilepsije.
Obavijestite liječnika ako uzimate fenitoin. Liječnik bi Vas trebao nadzirati dok uzimate Ziagen.
- **metadon**, kao **nadomjesna terapija za heroin**. Abakavir povisuje stopu po kojoj se metadon eliminira iz organizma. Ako uzimate metadon, biti ćete nadzirani zbog razvoja simptoma odvikavanja. Dozu metadona će možda trebati prilagoditi (promijeniti).
Obavijestite svog liječnika ako uzimate metadon.
- **Riociguat**, za liječenje **visokog krvnog tlaka u krvnim žilama** (plućnim arterijama) koje dovode krv iz srca u pluća. Liječnik će Vam možda trebati smanjiti dozu riocigvata budući da abakavir može povećati razinu riocigvata u krvi.

Trudnoća

Ziagen se ne preporučuje za primjenu tijekom trudnoće. Ziagen i slični lijekovi mogu uzrokovati

nuspojave u nerođene djece.

Ako ste Ziagen uzimali tijekom trudnoće, postoji mogućnost da liječnik zatraži redovito provođenje pretraga krvi i drugih dijagnostičkih pretraga kako bi pratio razvoj vašega djeteta. U djece čije su majke tijekom trudnoće uzimale NRTI-jeve prevagnula je korist od zaštite protiv HIV-a u odnosu na rizike od nuspojava.

Dojenje

Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Mala količina sastojaka lijeka Ziagen također može prijeći u majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

Upravljanje vozilima ili strojevima

Ne upravljajte vozilima ili strojevima ako se ne osjećate dobro.

Važne informacije o nekim sastojcima Ziagen oralne otopine

Ovaj lijek sadrži sladilo sorbitol (oko 5 g u jednoj dozi od 15 ml), koja može imati blagi laksativni učinak. Ako imate nasljedni poremećaj nepodnošenja fruktoze, nemojte uzimati ovaj lijek. Kalorijska vrijednost sorbitola je 2,6 kcal/g sorbitola.

Ziagen također sadrži konzervanse (*parahidroksibenzoate*) koji mogu izazvati alergijske reakcije (koje mogu biti odgođene).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Ziagen

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Ziagen možete uzimati s ili bez hrane.

Ostanite u redovitom kontaktu sa svojim liječnikom

Ziagen Vam pomaže da kontrolirate stanje bolesti. Uvijek nastojite uzimati terapiju svakodnevno kako se bolest ne bi pogoršala. No, i nadalje možete razviti druge infekcije ili bolesti povezane s HIV infekcijom.

Ostanite u kontaktu s liječnikom i nemojte prestati uzimati Ziagen bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.

Koliku dozu uzeti

Odrasli, adolescenti i djeca tjelesne težine najmanje 25 kg

Uobičajena doza lijeka Ziagen je 600 mg (30 ml) na dan. Ona se može uzeti po 300 mg (15 ml) dvaput na dan ili 600 mg (30 ml) jedanput na dan.

Djeca od navršena 3 mjeseca tjelesne težine manje od 25 kg

Doza ovisi o tjelesnoj težini djeteta. Preporučena doza je 8 mg/kg dvaput na dan ili 16 mg/kg jedanput na dan, do maksimalne ukupne doze od 600 mg na dan.

Kako odrediti dozu i uzeti lijek

Za precizno određivanje doze, koristite štrcaljku za oralno doziranje koja je priložena u pakiranju. Štrcaljka kad je puna sadrži 10 ml otopine.

1. Skinite plastični omot sa štrcaljke/nastavka.

2. **Skinite zatvarač s boce.** Čuvajte ga na sigurnom.
3. Uklonite nastavak sa štrcaljke.
4. Držite bocu čvrsto. **Ugurajte plastični nastavak u grlo boce.**
5. **Stavite štrcaljku** čvrsto u nastavak.
6. Okrenite bocu naopako
7. **Izvcite klip štrcaljke** dok štrcaljka ne sadrži prvu polovicu pune doze.
8. Okrenite bocu u ispravan položaj prema gore. **Skinite štrcaljku** iz nastavka.
9. **Stavite štrcaljku u usta**, tako da vrh štrcaljke dodiruje unutrašnju stranu obraza. **Polako gurajte klip**, omogućujući vrijeme za gutanje. **Nemojte** gurati prejako niti špricati otopinu u stražnju stranu grla jer bi moglo doći do gušenja.
10. **Ponovite korake 5 - 9** na isti način dok ne uzmete cijelu dozu. *Na primjer, ako doza iznosi 30 ml, morate uzeti 3 pune štrcaljke lijeka.*
11. **Izvadite štrcaljku iz boce i operite** je u čistoj vodi. Neka se potpuno osuši prije nego je koristite ponovno.
12. **Zatvorite bocu čvrsto** sa zatvaračem, ostavljajući nastavak na mjestu.

Ako uzmete više lijeka Ziagen nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše lijeka Ziagen, obavijestite svog liječnika, ljekarnika, ili se javite za savjet u hitnu službu najbliže bolnice.

Ako ste zaboravili uzeti Ziagen

Ako zaboravite jednu dozu, uzmite je čim se sjetite i nastavite sa terapijom kao prije. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Važno je da Ziagen uzimate redovito jer neredovito uzimanje može povećati rizik od reakcije preosjetljivosti.

Ako prestanete uzimati Ziagen

Ako ste prestali uzimati Ziagen iz bilo kojeg razloga, a osobito zbog mogućih nuspojava ili druge bolesti:

Javite se svom liječniku prije nego ga ponovno počnete uzimati. Liječnik će provjeriti da li su simptomi povezani s reakcijom preosjetljivosti. Ako liječnik misli da bi mogli biti povezani, **bit će Vam rečeno da više nikad ne uzimate Ziagen ili bilo koji drugi lijek koji sadržava abakavir (npr. Triumeq, Trizivir ili Kivexa).** Važno je da slijedite savjet liječnika.

Ako Vam je liječnik savjetovao da ponovno počnete uzimati Ziagen, možda će Vam reći prve doze uzmete na mjestu gdje Vam se u slučaju potrebe odmah može ukazati liječnička pomoć.

4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

U liječenju HIV infekcije nije uvijek moguće odrediti jesu li neke nuspojave uzrokovane lijekom Ziagen, drugim istodobno primijenjenim lijekovima ili su posljedica same bolesti. **Zato je vrlo važno da svog liječnika obavijestite o svim promjenama Vašeg zdravstvenog stanja.**

Čak i u bolesnika koji nemaju gen HLA-B*5701 može se razviti **reakcija preosjetljivosti** (ozbiljna alergijska reakcija), koja se u ovoj Uputi opisuje u posebno označenom okviru "Reakcije preosjetljivosti".

Vrlo je važno da je pročitate i razumijete informacije o toj ozbiljnoj reakciji.

Kao i niže navedene nuspojave za Ziagen, za vrijeme kombinirane terapije za HIV mogu se razviti i druga stanja.

Stoga je važno pročitati informacije navedene kasnije u ovom dijelu pod naslovom “Ostale moguće nuspojave u kombiniranoj terapiji za HIV”.

Reakcije preosjetljivosti

Ziagen sadržava **abakavir** (koji je isto djelatna tvar u lijekovima **Trizivir, Triumeq i Kivexa**). Abakavir može uzrokovati ozbiljnu alergijsku reakciju koja se naziva reakcijom preosjetljivosti. Te su reakcije preosjetljivosti primijećene češće u osoba liječenih lijekovima koji sadrže abakavir.

Tko može zadobiti ovakve reakcije?

Svatko tko uzima Ziagen može razviti reakciju preosjetljivosti na abakavir koja može ugroziti život bolesnika, ako nastavi uzimati Ziagen.

Pojava takve reakcije je vjerojatnija ako imate gen pod nazivom **HLA-B*5701** (iako možete dobiti ovakvu reakciju i ako nemate taj gen). Trebali biste biti testirani za taj gen prije nego li će Vam Ziagen biti propisan kao terapija. **Ako znate da imate taj gen, obavijestite liječnika prije uzimanja lijeka Ziagen.**

Reakcija preosjetljivosti razvila se u približno 3 do 4 na svakih 100 bolesnika koji su se liječili abakavirom u kliničkim ispitivanjima, a nisu imali gen HLA-B*5701.

Koji su simptomi?

Najčešći simptomi su:

- **vrućica** (visoka temperatura) i **osip kože**.

Ostali česti simptomi su:

- mučnina, povraćanje, proljev, bol u trbuhu (abdomenu), izraziti umor.

Ostali simptomi uključuju:

Bolove u zglobovima ili mišićima, oticanje vrata, nedostatak zraka, grlobolju, kašalj, povremene glavobolje, upalu oka (konjunktivitis), vrijedovi u ustima, nizak krvni tlak, trnce ili utrnulost šaka ili stopala.

Kada se javljaju ovakve reakcije?

Reakcije preosjetljivosti mogu započeti u bilo koje vrijeme terapije lijekom Ziagen, no najčešće tijekom prvih 6 tjedana liječenja.

Ako se brinete za dijete koje je na terapiji lijekom Ziagen, važno je da razumijete informacije o reakciji preosjetljivosti. Ako Vaše dijete dobije simptome opisane dolje važno je da slijedite dane upute.

Odmah obavijestite svog liječnika:

1 ako dobijete osip, ILI

2 ako se pojave simptomi iz barem dvije od sljedećih grupa simptoma:

- vrućica
- nedostatak zraka, bolno grlo ili kašalj
- mučnina ili povraćanje, proljev ili bol u trbuhu
- osjećaj izrazitog umora ili bolova, opći osjećaj bolesti.

Liječnik Vas može savjetovati da prestanete uzimati Ziagen.

Ako ste prestali uzimati Ziagen

Ako ste prestali uzimati Ziagen zbog reakcije preosjetljivosti, **ne smijete NIKADA VIŠE uzimati Ziagen ili bilo koji lijek koji sadržava abakavir (npr. Trizivir, Triumeq ili Kivexa)**. Ako to učinite, već unutar nekoliko sati Vaš krvni tlak može pasti opasno nisko, što može uzrokovati smrt.

Ako ste prekinuli uzimati Ziagen zbog bilo kojeg razloga — posebice zato što mislite da imate nuspojave ili neku drugu bolest:

Obavijestite svog liječnika prije nego li ponovno započnete s terapijom. Liječnik će provjeriti da li su simptomi povezani s reakcijom preosjetljivosti. Ako liječnik misli da bi mogli biti povezani, **reći će Vam da više nikad ne uzimate Ziagen, niti bilo koji drugi lijek koji sadržava abakavir (npr. Trizivir, Triumeq ili lijek Kivexa).** Važno je da slijedite savjet liječnika.

Ponekad su se reakcije preosjetljivosti razvile u osoba koje su ponovno počele uzimati lijekove koji sadrže abakavir, a imale su samo jedan simptom naveden na Kartici s upozorenjima prije nego što su ga prestale uzimati.

Vrlo se rijetko reakcija preosjetljivosti razvila u bolesnika koji su ponovno počeli uzimati lijekove koji sadrže abakavir, a nisu imali nijedan simptom preosjetljivosti tijekom prethodne primjene tih lijekova.

Ako Vam je liječnik savjetovao da ponovno počnete uzimati Ziagen, možda će Vam reći da prve doze uzmete na mjestu gdje Vam se u slučaju potrebe odmah može ukazati liječnička pomoć.

Ako ste preosjetljivi na Ziagen, vratite svu neiskorištenu Ziagen oralnu otopinu na sigurno odlaganje. Upitajte svog liječnika ili ljekarnika za savjet.

Pakiranje lijeka Ziagen sadrži **Karticu s upozorenjima**, koja služi da Vas i zdravstvene djelatnike podsjeti na reakcije preosjetljivosti. **Odvojite tu karticu i uvijek je nosite sa sobom.**

Česte nuspojave

Mogu se pojaviti **u manje od 1 na 10 osoba:**

- reakcija preosjetljivosti
- mučnina
- glavobolja
- povraćanje
- proljev
- gubitak apetita
- umor, gubitak energije
- vrućica (visoka temperatura)
- kožni osip

Rijetke nuspojave

Mogu se pojaviti **u manje od 1 na 1000 osoba:**

- upala gušterače (pankreatitis)

Vrlo rijetke nuspojave

Mogu se pojaviti **u manje od 1 na 10 000 osoba:**

- kožni osip, koji može stvarati mjehuriće na koži i izgledati kao male mete (tamne točke u središtu, okružene svijetlim područjem s tamnim prstenom na rubu) (*erythema multiforme*)
- široko rasprostranjen osip sa žuljevima i ljuštenjima kože, posebice oko usta, nosa, očiju i genitalija (*Stevens-Johnsonov sindrom*) i u težim oblicima koji uzrokuju ljuštenje kože u više od 30% površine tijela (*toksična epidermalna nekroliza*)
- laktacidoza (nakupljanje mliječne kiseline u krvi)

Ako primijetite bilo koji od navedenih simptoma hitno obavijestite liječnika.

Ako zadobijete nuspojave

Ako bilo koja od navedenih nuspojava postane teška ili zabrinjavajuća ili ako primijetite bilo koju nuspojavu koja nije navedena u ovoj Uputi, potrebno je **obavijestiti liječnika ili ljekarnika.**

Ostale moguće nuspojave u kombiniranoj terapiji za HIV

Kombinirana terapija koja uključuje Ziagen može uzrokovati druga stanja koja se mogu razviti za vrijeme liječenja HIV-a.

Simptomi infekcije i upale

Stare infekcije mogu se razbuktati

Bolesnici s uznapređovalom HIV infekcijom (AIDS) imaju oslabljen imunološki sustav te su skloniji razvoju ozbiljnih infekcija (tzv. oportunističkih infekcija). Kada takve osobe započnu liječenje, može doći do ponovne aktivacije starije, do tada skrivene infekcije, koja može uzrokovati znakove i simptome upale. Ti simptomi su vjerojatno uzrokovani jačanjem imunološkog sustava kako bi tijelo započelo borbu s tim infekcijama. Simptomi obično uključuju **vrućicu** te neke od sljedećih simptoma:

- glavobolju
- bol u truhu
- otežano disanje

Kako postaje snažniji, imunološki sustav u rijetkim slučajevima može napadati i zdravo tkivo u tijelu (*autoimuni poremećaji*). Simptomi autoimunih poremećaja mogu se razviti i više mjeseci nakon što počnete uzimati lijek za liječenje HIV infekcije. Simptomi mogu uključivati:

- osjećaj lupanja srca (brzi ili nepravilni otkucaji srca) ili nevoljno drhtanje
- hiperaktivnost (prekomjeren nemir i kretanje)
- slabost koja počinje u šakama i stopalima i širi se prema trupu.

Ako zadobijete bilo koji od ovih simptoma infekcije prilikom uzimanja lijeka Ziagen:

Odmah obavijestite svog liječnika. Ne uzimajte druge lijekove za infekciju prije nego li se savjetujete s liječnikom.

Možete imati problema s kostima

Neki bolesnici koji uzimaju terapiju za HIV razvijaju stanje koje se zove *osteonekroza*. U tom stanju dijelovi koštanog tkiva odumiru zbog smanjene opskrbe kostiju krvlju. Vjerojatnija je mogućnost da će bolesnici razviti to stanje:

- ako su uzimali kombiniranu terapiju kroz duže razdoblje
- ako su isto tako uzimali protuupalne lijekove nazvane kortikosteroidi
- ako konzumiraju alkohol
- ako je imunološki sustav vrlo oslabljen
- ako su pretili.

Znakovi osteonekroze uključuju:

- krutost zglobova
- stalne tupe bolove i povremene jače bolove (posebice u kuku, koljenu i ramenu)
- otežano kretanje.

Ako ste primijetili neki od ovih simptoma:

Obavijestite svog liječnika.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ziagen

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Odbaciti oralnu otopinu dva mjeseca nakon otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ziagen sadrži

Djelatna tvar u Ziagen oralnoj otopini je 20 mg abakavira (u obliku abakavirsulfata) u jednom ml otopine.

Drugi sastojci su sorbitol 70% (E420), saharinnatrij, natrijev citrat, bezvodna citratna kiselina, metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat (E216), propilenglikol (E1520), maltodekstrin, laktatna kiselina, gliceroltriacetat, umjetna aroma jagode i banane, pročišćena voda, natrijev hidroksid i/ili kloridna kiselina za podešavanje pH.

Kako Ziagen izgleda i sadržaj pakiranja

Ziagen oralna otopina je bistra do žućkasta, a s vremenom može postati smeđe boje. Ima okus jagode/banane. Dolazi u kutiji koja sadrži bijelu polietilensku bocu sa sigurnosnim zatvaračem za djecu. Boca sadrži 240 ml (20 mg abakavira/ml) otopine. Štrcaljka za oralno doziranje od 10 ml i plastični nastavak za bocu su uključeni u pakiranje.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođač:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

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

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

VIIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
FI.PT@gsk.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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.