

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ziagen 300 mg comprimate filmate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conține abacavir 300 mg (sub formă de sulfat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat (comprimate)

Comprimatele cu linie mediană sunt galbene, biconvexe, cu formă asemănătoare unei capsule și sunt gravate cu 'GX 623' pe ambele fețe.

Comprimatul poate fi divizat în două părți egale.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Ziagen este indicat în terapia antiretrovirală asociată pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) la adulți, adolescenți și copii (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Demonstrarea beneficiului administrării Ziagen se bazează în principal pe rezultatele studiilor efectuate cu regimul de administrare de două ori pe zi, la pacienți netratați anterior, în cadrul terapiei asociate (vezi pct. 5.1).

Înainte de începerea tratamentului cu abacavir, trebuie realizată o evaluare pentru depistarea alelei HLA-B\*5701 la toți pacienții infectați cu HIV, indiferent de originea rasială (vezi pct. 4.4). Abacavir nu trebuie utilizat în cazul pacienților cunoscuți ca purtători ai alelei HLA-B\*5701.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Ziagen trebuie prescris de către medici cu experiență în abordarea terapeutică a infecției cu virusul HIV.

Ziagen poate fi luat cu sau fără alimente.

Pentru a se asigura administrarea completă a dozei de medicament, comprimatele trebuie înghițite întregi, fără a fi zdrobite.

Ziagen este, de asemenea, disponibil sub formă de soluție orală pentru utilizare la copii cu vârsta de peste 3 luni și greutatea sub 14 kg și pentru acei pacienți pentru care administrarea comprimatelor este inadecvată.

Alternativ, în cazul pacienților care nu pot înghiți comprimatele, acestea pot fi sfărâmate și amestecate cu o cantitate mică de alimente semi-solide sau lichid, care trebuie înghițite imediat (vezi pct. 5.2).

Adulți, adolescenți și copii (cu greutatea de cel puțin 25 kg):

Doza recomandată de Ziagen este de 600 mg pe zi. Aceasta poate fi administrată fie 300 mg (un comprimat), de două ori pe zi, fie 600 mg (două comprimate), o dată pe zi (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Copii (cu greutatea mai mică de 25 kg):

Se recomandă pentru Ziagen comprimate, utilizarea metodei de dozaj în funcție de greutatea corporală.

*Copii cu greutatea cuprinsă între  $\geq 20$  kg și  $< 25$  kg:* Doza recomandată este de 450 mg pe zi. Aceasta poate fi administrată fie 150 mg (o jumătate de comprimat), dimineața și 300 mg (un comprimat întreg) seara, sau 450 mg (un comprimat și jumătate dintr-un alt comprimat) o dată pe zi.

*Copii cu greutatea cuprinsă între 14 kg și  $< 20$  kg:* Doza recomandată este de 300 mg pe zi. Aceasta poate fi administrată fie 150 mg (o jumătate de comprimat) de două ori pe zi, fie 300 mg (un comprimat întreg) o dată pe zi.

*Copii cu vârsta sub trei luni:* Experiența clinică privind utilizarea la copii cu vârsta sub trei luni este limitată și datele disponibile sunt insuficiente pentru a face recomandări specifice cu privire la doză (vezi pct. 5.2).

Pacienții care trec de la schema de administrare de două ori pe zi la schema de administrare de o dată pe zi, trebuie să ia doza recomandată o dată pe zi (așa cum este descris mai sus) la aproximativ 12 ore de la ultima doză zilnică corespunzătoare schemei de administrare de două ori pe zi, și apoi să continue cu administrarea dozei recomandate o dată pe zi (așa cum este descris mai sus) la aproximativ fiecare 24 ore. Când se revine la schema de administrare de două ori pe zi, pacienții trebuie să ia doza zilnică recomandată de două ori pe zi la aproximativ 24 de ore de la ultima doză de o dată pe zi.

Categorii speciale de pacienți

*Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozelor de Ziagen la pacienții cu disfuncție renală. Cu toate acestea, nu este recomandată administrarea Ziagen la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 5.2).

*Insuficiență hepatică*

Abacavir este metabolizat în principal la nivel hepatic. Nu se poate face o recomandare fermă de dozaj pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6). În cazul administrării la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă nu sunt disponibile date clinice, prin urmare utilizarea abacavirului nu este recomandată decât dacă este considerată necesară. Dacă abacavir este administrat pacienților cu insuficiență hepatică ușoară, atunci este necesară o monitorizare atentă, inclusiv monitorizarea valorilor concentrației plasmatice ale abacavirului, dacă este posibil (vezi pct. 4.4 și 5.2).

*Vârstnici*

Până în prezent nu sunt disponibile date de farmacocinetică la pacienții cu vârstă peste 65 de ani.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la abacavir sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Vezi pct. 4.4 și 4.8.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Reacții de hipersensibilitate (vezi, de asemenea, pct. 4.8):

Abacavir este asociat cu un risc de reacții de hipersensibilitate (RHS) (vezi pct. 4.8) caracterizate prin manifestări ca febră și/sau erupții cutanate cu alte simptome indicând implicarea mai multor organe. Au fost observate RHS la abacavir, unele dintre acestea punând viața în pericol, și în cazuri rare fiind letale, dacă nu au fost controlate corespunzător.

Riscul de RHS asociate cu administrarea abacavir este semnificativ la pacienții purtători ai alelei HLA-B\*5701. Cu toate acestea, RHS asociate cu administrarea abacavir au fost raportate cu o frecvență scăzută la pacienții care nu sunt purtători ai acestei alele.

Ca urmare, următoarele reguli trebuie respectate:

- Trebuie verificat întotdeauna statusul alelei HLA-B\*5701 înainte de inițierea terapiei.
- Tratamentul cu Ziagen nu trebuie niciodată inițiat la pacienții cu alela HLA-B\*5701 pozitivă, nici la pacienții cu alela HLA-B\*5701 negativă care au avut o suspiciune de RHS la abacavir la un tratament anterior cu abacavir (de exemplu Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- **Tratamentul cu Ziagen trebuie întrerupt imediat**, chiar în absența alelei HLA-B\*5701, dacă este suspectată o RHS. Întârzierea întreruperii tratamentului cu Ziagen după declanșarea hipersensibilității poate determina o reacție care să pună viața în pericol.
- După oprirea tratamentului cu Ziagen ca urmare a suspectării unei RHS, **tratamentul cu Ziagen sau cu orice alt medicament care conține abacavir** (de exemplu Kivexa, Trizivir, Triumeq) **nu mai trebuie** reinițiat niciodată.
- Reluarea administrării de medicamente care conțin abacavir, în urma unei RHS datorate abacavir, poate determina o revenire imediată a simptomelor, în decurs de câteva ore. De regulă, revenirea este mult mai severă decât manifestarea inițială și poate include hipotensiune arterială, care pune viața în pericol, și deces.
- Pentru a evita reînceperea tratamentului cu abacavir, pacienții care s-au confruntat cu o RHS trebuie sfătuiți să arunce comprimatele de Ziagen rămase.

#### Descrierea clinică a RHS la abacavir

RHS determinate de abacavir au fost bine caracterizate în cadrul studiilor clinice și pe parcursul expunerii de după punerea pe piață. De regulă, simptomele au apărut în primele șase săptămâni (durata medie până la debut este de 11 zile) de la începerea tratamentului cu abacavir, **deși aceste reacții pot apărea oricând în timpul terapiei.**

Aproape toate RHS determinate de abacavir includ febră și/sau erupție cutanată. Alte semne și simptome observate ca manifestări ale RHS la abacavir sunt prezentate în detaliu la pct. 4.8 (Descrierea reacțiilor adverse selectate), inclusiv simptomele respiratorii și gastro-intestinale. Este important de știut că astfel de simptome **pot determina diagnosticarea greșită a RHS ca boală respiratorie (pneumonie, bronșită, faringită) sau gastroenterită.**

Simptomele asociate cu RHS se agravează odată cu continuarea terapiei și pot pune viața în pericol. De obicei, aceste simptome dispar după întreruperea administrării abacavir.

Rareori, pacienții care au întrerupt tratamentul cu abacavir din alte cauze decât simptomele RHS s-au confruntat cu reacții care pun viața în pericol, în decurs de câteva ore de la reinițierea terapiei cu abacavir (vezi pct. 4.8 Descrierea reacțiilor adverse selectate). Reînceperea administrării de abacavir la astfel de pacienți trebuie efectuată într-un cadru în care se poate acorda asistență medicală de urgență.

#### Disfuncție mitocondrială în urma expunerii *in utero*

Analogii nucleoz(t)idici pot afecta funcția mitocondrială în grade variabile, afectarea fiind cea mai pronunțată în cazul stavudinei, didanozinei și zidovudinei. Au fost raportate cazuri de disfuncție mitocondrială la copiii HIV seronegativi expuși la analogi nucleozidici *in utero* și/sau postnatal; acestea au fost predominant asociate cu schemele de tratament care conțin zidovudină. Principalele reacții adverse observate sunt tulburările hematologice (anemie, neutropenie) și tulburările metabolice (hiperlactemie, hiperlipazemie). Aceste evenimente au fost adesea tranzitorii. S-au raportat rar

tulburări neurologice cu debut tardiv (hipertonie, convulsii, comportament anormal). Până în prezent, nu se știe dacă aceste tulburări neurologice sunt tranzitorii sau permanente. Aceste constatări trebuie luate în considerare pentru orice copil expus *in utero* la analogi nucleoz(t)idici, care prezintă constatări clinice severe de etiologie necunoscută, în special constatări neurologice. Aceste constatări nu afectează recomandările curente la nivel național privind utilizarea tratamentului antiretroviral de către gravide pentru prevenirea transmisiei verticale a infecției cu HIV.

#### Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutateii corporale, a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutateii corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatică și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

#### Pancreatită

S-au raportat cazuri de pancreatită, dar relația de cauzalitate între acestea și tratamentul cu abacavir este incertă.

#### Tripla terapie nucleozidică

În cazul pacienților cu viremie mare (> 100000 copii/ml), alegerea triplei terapii cu abacavir, lamivudină și zidovudină necesită o atenție specială (vezi pct. 5.1).

Când s-au asociat abacavir, disoproxil-fumarat de tenofovir și lamivudină în cadrul unui regim de administrare o dată pe zi, s-au raportat cazuri de creștere a frecvenței eșecului virusologic și de apariție a rezistenței în stadii timpurii.

#### Afecțiuni hepatice

Nu s-a stabilit profilul de siguranță și eficacitate al administrării Ziagen la pacienții cu afecțiuni hepatice subiacente importante. Administrarea Ziagen nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

În timpul terapiei antiretrovirale asociate, pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, inclusiv hepatită cronică activă, au o frecvență crescută a tulburărilor funcției hepatice și trebuie monitorizați conform ghidurilor de practică medicală curente. Dacă la acești pacienți există dovezi de agravare a afecțiunilor hepatice, trebuie avută în vedere întreruperea sau oprirea tratamentului.

#### Pacienți cu hepatită cronică B sau C (infecție concomitentă cu virus hepatitic B sau C)

Pacienții cu hepatită cronică B sau C, tratați cu terapie antiretrovirală combinată, prezintă un risc crescut de reacții adverse hepatice severe și potențial letale. În cazul folosirii tratamentului concomitent cu terapie antivirală pentru hepatita B sau C, vă rugăm să citiți și informațiile referitoare la aceste medicamente.

#### Boală renală

Ziagen nu trebuie administrat pacienților cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 5.2).

#### Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic “nu conține sodiu”.

### Sindromul reactivării imune

În cazul pacienților infectați cu HIV care prezintă un deficit imunitar sever în momentul începerii terapiei antiretrovirale asociate (TARA), poate să apară o reacție inflamatorie la agenți patogeni asimptomatici sau reziduali oportuniști care determină afecțiuni clinice severe sau agravarea simptomelor. De obicei, astfel de reacții au fost observate în primele săptămâni sau luni după începerea TARA. Exemple relevante sunt retinita cu virus citomegalic, infecțiile micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonia cu *Pneumocystis carinii*. Orice simptom inflamator trebuie evaluat și trebuie început tratamentul atunci când este necesar. Boli autoimune (precum boala Graves și hepatita autoimună) au fost semnalate de asemenea, în cadrul sindromului de reactivare imună; cu toate acestea, timpul de debut este foarte variabil și aceste reacții pot apărea la câteva luni de la inițierea tratamentului.

### Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la terapie TARA. Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

### Infecții cu germeni oportuniști

Pacienții cărora li se administrează Ziagen sau orice alt tratament antiretroviral pot totuși să facă infecții cu germeni oportuniști și alte complicații ale infecției cu HIV. De aceea, pacienții trebuie să rămână sub observația clinică atentă a unor medici cu experiență în tratamentul acestor boli asociate infecției cu HIV.

### Infarct miocardic

Studiile observaționale au evidențiat o relație între infarctul miocardic și utilizarea abacavirului. Subiecții studiului au fost în principal pacienți tratați anterior cu antiretrovirale. Datele obținute în urma studiilor clinice au evidențiat un număr limitat de cazuri de infarct miocardic, neputându-se astfel exclude o ușoară creștere a riscului. În ansamblu, datele obținute din studii observaționale și studii clinice randomizate prezintă unele neconcordanțe, neputând confirma sau infirma o relație cauzală între tratamentul cu abacavir și riscul de infarct miocardic. Până în prezent nu a fost stabilit un mecanism biologic care să explice o potențială creștere a riscului. În momentul prescrierii Ziagen se vor lua măsuri pentru reducerea la minim a factorilor de risc care pot fi modificați (de exemplu fumat, hipertensiune arterială, dislipidemie).

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Probabilitatea de apariție a interacțiunilor între abacavir și alte medicamente, care implică citocromul P450, este mică. Studiile *in vitro* au arătat că abacavirul are potențialul de a inhiba citocromul P450 1A1 (izoenzima CYP1A1). Citocromul P450 nu are un rol important în metabolizarea abacavirului, iar abacavirul prezintă un potențial limitat de inhibare a metabolizării prin intermediul CYP 3A4. De asemenea, s-a demonstrat *in vitro* că izoenzimele CYP2C9 sau CYP2D6 nu sunt inhibitate de abacavir în concentrații plasmatiche relevante clinic. În studiile clinice nu s-a observat inducția metabolizării hepatice. De aceea, există o probabilitate mică de interacțiune cu antiretroviralele IP și alte medicamente metabolizate de principalele enzime ale citocromului P450. Studiile clinice au demonstrat că nu există interacțiuni semnificative clinic între abacavir, zidovudină și lamivudină.

Inductorii enzimatici puternici, cum ar fi rifampicina, fenobarbitalul și fenitoina, pot să determine scăderea ușoară a concentrației plasmatiche a abacavirului prin acțiunea lor asupra UDP - glucuroniltransferazei.

*Etanol:* metabolizarea abacavirului este modificată de consumul de alcool etilic, determinând o creștere de aproximativ 41% a ASC a abacavirului. Aceste observații nu sunt considerate semnificative clinic. Abacavir nu are niciun efect asupra metabolizării etanolului.

*Metadonă:* în cadrul unui studiu farmacocinetic, administrarea în asociere a 600 mg abacavir de două ori pe zi și metadonă a determinat o reducere de 35% a  $C_{max}$  a abacavirului și o prelungire de o oră a  $T_{max}$ , însă ASC a rămas nemodificată. Modificările apărute în farmacocinetica abacavirului nu sunt considerate relevante clinic. În acest studiu, abacavirul a determinat creșterea valorii medii a clearance-ului sistemic al metadonei cu 22%. De aceea, inducția enzimelor necesare metabolizării medicamentelor nu poate fi exclusă. Pacienții tratați cu metadonă și abacavir trebuie monitorizați pentru depistarea simptomelor sindromului de întrerupere care indică subdozaj, deoarece poate fi necesară uneori recalcularea dozelor de metadonă.

*Retinoizi:* retinoizii sunt metabolizați pe calea alcool-dehidrogenazei. Interacțiunea lor cu abacavir este posibilă, dar nu a fost studiată.

*Riociguat:* *In vitro*, abacavirul inhibă izoenzima CYP1A1. Administrarea concomitentă a unei singure doze de riociguat (0,5 mg) la pacienții cu HIV cărora li s-a administrat combinația de abacavir/dolutegravir/lamivudină (600 mg/50 mg/300 mg o dată pe zi) a dus la o creștere de aproximativ trei ori a ASC(0-∞) a riociguat atunci când s-a comparat cu ASC(0-∞) istorică a riociguat raportată la subiecții sănătoși. Este posibil să fie necesară reducerea dozei de riociguat. Citiți informațiile despre prescrierea riociguat pentru recomandările în ceea ce privește dozarea.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Ca o regulă generală, atunci când se decide folosirea unui medicament antiretroviral pentru tratarea infecției HIV la femeile însărcinate și în consecință reducerea riscului transmiterii verticale la nou născut, trebuie luate în considerare atât datele obținute din studiile la animale, cât și experiența clinică cu femeile însărcinate.

Studiile efectuate la animale au arătat la șobolani efecte toxice asupra dezvoltării embrionare și fetale, dar nu și la iepuri (vezi pct. 5.3). S-a dovedit faptul că abacavirul este carginogen în modelele animale (vezi pct. 5.3). Relevanța clinică la oameni a acestor date este necunoscută. La om, s-a demonstrat că are loc transferul placentar al abacavir și/sau al metaboliților săi.

Rezultatele obținute de la mai mult de 800 de expuneri ale femeilor însărcinate în primul trimestru și mai mult de 1000 de expuneri în al doilea și al treilea trimestru, nu au indicat un efect malformativ sau un efect fetal/neonatal al abacavirului. Riscul malformativ la oameni este puțin probabil, bazat pe datele menționate.

##### Disfuncție mitocondrială

S-a demonstrat că *in vivo* și *in vitro*, analogii nucleozidici și nucleotidici pot determina un grad variabil de leziuni mitocondriale. Au fost raportări de disfuncții mitocondriale la copii mici HIV-negativi care au fost expuși în uter sau post natal la analogi nucleozidici (vezi pct. 4.4).

##### Alăptarea

Abacavirul și produșii săi de metabolism sunt excretați în laptele femelelor de șobolan. Abacavirul este de asemenea excretat în laptele matern. Nu sunt disponibile date privind siguranța administrării abacavir la copii cu vârsta sub 3 luni. Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii, pentru a evita transmiterea HIV.

##### Fertilitatea

Studiile efectuate la animale nu au indicat niciun efect asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Pentru multe reacții adverse raportate, nu s-a stabilit dacă sunt determinate de Ziagen, de diversele medicamente utilizate în abordarea terapeutică a infecției cu HIV sau dacă sunt rezultatul procesului patologic.

Multe dintre reacțiile adverse enumerate mai jos apar frecvent (greață, vărsături, diaree, febră, letargie, erupție cutanată) la pacienții care prezintă hipersensibilitate la abacavir. De aceea, pacienții care prezintă oricare dintre aceste simptome trebuie evaluați atent pentru depistarea unei eventuale reacții de hipersensibilitate (vezi pct. 4.4). Foarte rar, când hipersensibilitatea la abacavir nu a putut fi infirmată, s-au raportat cazuri de eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică. În astfel de cazuri, administrarea medicamentelor care conțin abacavir trebuie întreruptă definitiv.

Multe dintre aceste reacții adverse nu au impus limitarea tratamentului. Pentru clasificarea lor s-a utilizat următoarea convenție: foarte frecvente (>1/10), frecvente (>1/100 și <1/10), mai puțin frecvente (>1/1000 și <1/100), rare (>1/10000 și <1/1000), foarte rare (<1/10000).

##### Tulburări metabolice și de nutriție

*Frecvente:* anorexie

*Foarte rare:* acidoză lactică

##### Tulburări ale sistemului nervos

*Frecvente:* cefalee

##### Tulburări gastro-intestinale

*Frecvente:* greață, vărsături, diaree

*Rare:* pancreatită

##### Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

*Frecvente:* erupție cutanată (fără simptomatologie sistemică)

*Foarte rare:* eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică

##### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

*Frecvente:* febră, letargie, fatigabilitate

##### Descrierea reacțiilor adverse selectate

###### Reacții de hipersensibilitate la abacavir

Semnele și simptomele acestor RHS sunt enumerate mai jos. Acestea au fost identificate fie în urma studiilor clinice, fie în timpul monitorizării după punerea pe piață. Cele raportate **la cel puțin 10%** dintre pacienții cu reacție de hipersensibilitate sunt scrise cu caractere îngroșate.

Aproximativ toți pacienții care dezvoltă reacții de hipersensibilitate vor prezenta febră și/ sau erupții cutanate (de regulă, de tip maculopapular sau urticarian) ca parte a sindromului, deși au fost observate și reacții de hipersensibilitate fără erupții cutanate sau febră. Alte simptome cheie includ simptome gastro-intestinale, respiratorii sau constituționale cum ar fi letargia și starea generală de rău.

*Cutanat*

**Erupții cutanate** (de regulă, de tip maculopapular sau urticarian)

*Tract gastro-intestinal*

**Greață, vărsături, diaree, dureri abdominale, ulcerații bucale**



<i>Tract respirator</i>	<b>Dispnee, tuse</b> , durere în gât, sindrom de detresă respiratorie la adult, insuficiență respiratorie
<i>Diverse</i>	<b>Febră, letargie, stare generală de rău</b> , edem, limfadenopatie, hipotensiune arterială, conjunctivită, anafilaxie
<i>Neurologice/Psihiatrice</i>	<b>Cefalee</b> , parestezie
<i>Hematologice</i>	Limfopenie
<i>Ficat/pancreas</i>	<b>Creșteri ale valorilor testelor funcționale hepatice</b> , hepatită, insuficiență hepatică
<i>Musculo - scheletice</i>	<b>Mialgie</b> , rar mioliză, artralgie, concentrație crescută a creatinfosfokinazei
<i>Urologice</i>	Creșterea valorilor creatininei, insuficiență renală

Simptomele asociate acestor RHS se agravează în cazul continuării terapiei și pot pune viața în pericol, putând fi chiar letale.

Reluarea terapiei cu abacavir după o RHS determinată de abacavir, determină o revenire a simptomelor în termen de câteva ore. De regulă, această revenire a RHS este mai severă decât manifestarea inițială și poate include hipotensiune arterială care pune viața în pericol și deces. Reacții similare s-au produs în mod frecvent după reînceperea administrării de abacavir la pacienții care au prezentat doar unul dintre simptomele cheie de hipersensibilitate (vezi mai sus) înainte de întreruperea abacavir, și în cazuri foarte rare au fost, de asemenea, întâlnite la pacienții care au reînceput terapia fără simptome anterioare de RHS (adică, pacienți considerați anterior având toleranță la abacavir).

#### *Parametri metabolici*

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutateii corporale, a concentrațiilor lipidelor plasmatică și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

#### *Sindromul reactivării imune*

La pacienții infectați cu HIV care prezintă un deficit imunitar sever în momentul începerii terapiei antiretrovirale asociate (TARA), poate să apară o reacție inflamatorie în cadrul infecției cu agenți patogeni asimptomatici sau reziduali oportuniști. Boli autoimune (precum boala Graves și hepatita autoimună) au fost semnalate de asemenea, în cadrul sindromului de reactivare imună; cu toate acestea, timpul de debut este foarte variabil și pot apare la câteva luni de la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

#### *Osteonecroză*

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV avansată sau după expunere îndelungată la terapia TARA. Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

#### Modificări ale rezultatelor testelor de laborator

În studiile clinice controlate, modificările rezultatelor testelor de laborator asociate tratamentului cu Ziagen au fost mai puțin frecvente, neînregistrându-se diferențe între incidența observată la pacienții tratați cu Ziagen și cea observată în cadrul brațelor de control.

#### Copii și adolescenți

Din 1206 copii și adolescenți infectați cu HIV, cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 17 ani, care au fost înrolați în studiul clinic ARROW (COL105677), 669 au primit abacavir și lamivudină o dată sau de două ori pe zi (vezi pct.5.1). Nu au fost identificate probleme suplimentare de siguranță la copiii și adolescenții care au primit doza o dată sau de două ori pe zi, comparativ cu adulții.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

Pacienților înrolați în studii clinice, li s-au administrat doze unice de până la 1200 mg și doze zilnice de până la 1800 mg Ziagen. Nu s-au raportat reacții adverse suplimentare față de cele raportate în cazul dozelor uzuale. Nu se cunosc efectele determinate de doze mai mari. Dacă se produce un supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea semnelor de toxicitate (vezi pct. 4.8) și, dacă este necesar, trebuie administrat tratamentul standard de susținere a funcției vitale. Nu se știe dacă abacavirul poate fi îndepărtat prin dializă peritoneală sau hemodializă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori nucleozidici și nucleotidici ai reverstranscriptazei, codul ATC: J05AF06

#### Mecanism de acțiune

Abacavirul este un INRT. Este un inhibitor potent selectiv al HIV-1 și HIV-2,. Abacavirul este metabolizat intracelular pentru a se obține fracțiunea activă, 5' - trifosfat (TF) carbovir. Studiile *in vitro* au demonstrat că mecanismul său de acțiune asupra HIV este reprezentat de blocarea enzimei revers-transcriptază a HIV, eveniment care are ca efect încetarea sintezei catenei ADN și întreruperea ciclului de replicare virală. Activitatea antivirală a abacavirului în culturile celulare nu a avut acțiune antagonistă atunci când a fost asociat cu inhibitorii nucleozidici de revers transcriptază (INRT) didanozină, emtricitabină, lavudină, stavudină, tenofovir sau zidovudină, non-inhibitorul nucleozidic de revers transcriptază (NINRT) nevirapină sau inhibitorul proteazei (IP) amprenavir.

#### Rezistența

##### *Rezistența in vitro*

*In vitro* s-au selectat izolate ale HIV-1 rezistente la abacavir, care se caracterizează prin modificări genotipic specifice la nivelul regiunii codonilor reverstranscriptazei (RT) (codonii M184V, K65R, L74V și Y115F). *In vitro*, rezistența virală la abacavir se dezvoltă relativ lent, necesitând multiple mutații pentru a atinge o creștere relevantă clinic a CI<sub>50</sub> comparativ cu cea observată la virusurile sălbatice.

##### *Rezistența in vivo (Pacienți care nu au urmat tratament anterior)*

Izolatele de la majoritatea pacienților care au prezentat eșec virusologic cu un regim conținând abacavir în studiile clinice pivot au demonstrat fie modificări nelegate de INRT față de momentul inițial (45%), fie numai selecția mutațiilor M184V sau a M184I (45%). Frecvența globală de selectare a M184V sau a M184I a fost mare (54%) și mai puțin frecventă a fost selecția L74V (5%), K65R (1%) și a Y115F (1%). Includerea zidovudinei în regimul de tratament a demonstrat reducerea frecvenței de selectare a L74V și a K65R în prezența abacavir (cu zidovudină: 0/40, fără zidovudină: 15/192, 8%).

Tratament	Abacavir + Combivir <sup>1</sup>	Abacavir + lamivudină + NNRTI	Abacavir + lamivudină + IP (sau IP/ritonavir)	Total
Număr de subiecți	282	1094	909	2285
Număr de eșecuri virusologice	43	90	158	291
Număr de genotipuri în tratament	40 (100%)	51 (100%) <sup>2</sup>	141 (100%)	232 (100%)
K65R	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
L74V	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
Y115F	0	2 (4%)	0	2 (1%)
M184V/I	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
TAMs <sup>3</sup>	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir este o combinație în doză fixă de lamivudină și zidovudină

2. Include trei eșecuri non-virusologice și patru eșecuri virusologice neconfirmate.

3. Numărul de subiecți cu  $\geq 1$  mutații ale analogului de timidină (MAT).

MAT pot fi selectate când analogii de timidină sunt asociați cu abacavir. Într-o meta-analiză a șase studii clinice, MAT nu s-au selectat în cazul regimurilor care conțineau abacavir fără zidovudină (0/127), dar au fost selectate în cazul regimurilor conținând abacavir și analogul timidinei, zidovudina (22/86, 26%).

#### *Rezistența in vivo (Pacienți care au urmat un tratament anterior)*

A fost demonstrată o reducere clinic semnificativă a sensibilității la abacavir în izolatele clinice ale pacienților cu replicare virală necontrolată, care au fost tratați anterior cu, și care sunt rezistenți la alți inhibitori nucleozidici. Într-o meta-analiză a cinci studii clinice în care abacavir a fost adăugat pentru intensificarea tratamentului, din 166 de subiecți, 123 (74%) au avut M184V/I, 50 (30%) au avut T215Y/F, 45 (27%) au avut M41L, 30 (18%) au avut K70R și 25 (15%) au avut D64N. K65R a fost absentă, iar L74V și Y115F au fost mai puțin frecvente ( $\leq 3\%$ ). Modelul regresiei logistice a valorii predictive pentru genotip (ajustat pentru valorile inițiale ale HIV-1 ARN [vARN] plasmatic, numărul de celule CD4+, numărul și durata terapiei antiretrovirale anterioare), a arătat că prezența a 3 sau mai multe mutații asociate rezistenței la INRT a fost asociată cu un răspuns redus în săptămâna 4 ( $p=0,015$ ) sau a 4 sau mai multe mutații în medie în săptămâna 24 ( $p\leq 0,012$ ). În plus, complexul

inserat în poziția 69 sau mutația Q151M, care de obicei se găsește în asociere cu mutațiile A62V, V75I, F77L și F116Y, determină o creștere a rezistenței la abacavir.

Mutații ale revers transcriptazei la momentul inițial	Săptămâna 4 (n=166)		
	n	Valoarea mediană a modificării ARNv (log <sub>10</sub> c/ml)	Procentul pacienților cu <400 copii/ml ARNv
Nici una	15	-0,96	40%
Numai M184V	75	-0,74	64%
O singură mutație asociată cu INRT	82	-0,72	65%
Oricare două mutații asociate cu INRT	22	-0,82	32%
Oricare trei mutații asociate cu INRT	19	-0,30	5%
Patru sau mai multe mutații asociate cu INRT	28	-0,07	11%

#### *Rezistența fenotipică și rezistența încrucișată*

Rezistența fenotipică la abacavir necesită prezența mutației M184V cu cel puțin o altă mutație selectivă la abacavir, sau a mutației M184V cu multiple MAT. Rezistența fenotipică încrucișată cu alți INRT asociată doar cu mutația M184V sau M184I este limitată. Zidovudina, didanozina, stavudina și tenofovirul își mențin proprietățile lor antivirale împotriva acestor variante ale HIV-1. Prezența M184V cu K65R determină rezistență încrucișată între abacavir, tenofovir, didanozină și lamivudină, iar prezența M184V cu L74V determină rezistență încrucișată între abacavir, didanozină și lamivudină. Prezența M184V cu Y115F determină rezistență încrucișată între abacavir și lamivudină. Abacavirul poate fi utilizat adecvat, luând în considerare algoritmi de rezistență recomandați în prezent..

Este puțin probabilă apariția rezistenței încrucișate între abacavir și antiretrovirale din alte clase (de exemplu: IP sau INNRT).

#### Eficacitate și siguranță clinică

Demonstrarea beneficiului administrării Ziagen se bazează în principal pe rezultatele studiilor efectuate la pacienți adulți netratați anterior și în cadrul cărora s-a utilizat un regim de administrare a Ziagen 300 mg de două ori pe zi în asociere cu zidovudină și lamivudină.

*Administrare (a 300 mg) de două ori pe zi:*

- *Adulți netratați anterior*

La adulții tratați cu abacavir în asociere cu lamivudină și zidovudină, proporția pacienților cu viremie nedetectabilă (< 400 copii/ml) a fost de aproximativ 70% (analiza în intenția de tratament la 48 de

săptămâni) cu o creștere corespunzătoare a numărului celulelor CD4.

Într-un studiu clinic randomizat, dublu orb, controlat cu placebo efectuat la adulți, s-a comparat asocierea abacavir, lamivudină și zidovudină cu cea alcătuită din indinavir, lamivudină și zidovudină. Din cauza proporției mari a întreruperilor premature (42% din pacienți au întrerupt tratamentul randomizat până în săptămâna 48), nu s-au putut stabili concluzii definitive privind echivalența celor două scheme de tratament după 48 de săptămâni. Deși în ceea ce privește proporția pacienților cu viremie nedetectabilă s-a observat un efect antiviral similar pentru regimurile de tratament care conțin abacavir și cele care conțin indinavir ( $\leq 400$  copii/ml; analiza în intenție de tratament (AIT), 47% comparativ cu 49%; analiza în tratamentul aplicat (ATA), 86% comparativ cu 94%, pentru regimul de tratament cu abacavir și, respectiv, cel cu indinavir), rezultatele finale au fost în favoarea regimului de tratament cu indinavir, în special în cazul subgrupului de pacienți cu viremie mare ( $> 100000$  copii/ml inițial; AIT, 46% comparativ cu 55%; ATA, 84% comparativ cu 93%, pentru abacavir și, respectiv, indinavir).

În cadrul unui studiu multicentric, dublu orb, controlat (CNA30024), 654 pacienți infectați cu HIV, netratați anterior cu antiretroviral, au fost randomizați pentru a li se administra fie 300 mg abacavir de două pe zi, fie 300 mg zidovudină de două ori pe zi, ambele în asociere cu 150 mg lamivudină de două ori pe zi și 600 mg efavirenz o dată pe zi. Durata tratamentului dublu orb a fost de cel puțin 48 de săptămâni. În cadrul grupului în intenție de tratament (AIT), 70% din pacienții cărora li s-a administrat abacavir, comparativ cu 69% din pacienții cărora li s-a administrat zidovudină, au obținut în săptămâna 48 un răspuns virusologic al concentrației plasmatice a ARN HIV-1  $\leq 50$  copii/ml (estimare punctuală a diferențelor terapeutice: 0,8, ÎI 95% -6,3, 7,9). În cadrul analizei în tratamentul aplicat, diferențele între cele două brațe de tratament au fost mai evidente (88% din pacienții grupului cărora i s-a administrat abacavir, comparativ cu 95% din pacienți în cel care a primit zidovudină; estimare punctuală a diferențelor terapeutice: -6,8, ÎI 95% -11,8; -1,7). Cu toate acestea, ambele analize au stabilit non-inferioritatea între cele două brațe de tratament.

ACTG5095 a fost un studiu randomizat (1:1:1), dublu orb, placebo-controlat în care au fost incluși 1147 pacienți adulți, infectați HIV-1, netratați anterior cu antiretrovirale, ce a comparat trei regimuri de tratament: zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) versus ZDV/3TC/EFV versus ZDV/3TC/ABC. După o perioadă de urmărire cu mediana de 32 de săptămâni, terapia triplă cu cele trei nucleozide ZDV/3TC/ABC s-a arătat inferioară virusologic comparativ cu celelalte două brațe de tratament indiferent de încărcătura virală inițială (sau 100000 copii/ml) cu 26% dintre pacienții din brațul ZDV/3TC/ABC, 16% din brațul ZDV/3TC/EFV și 13% din brațul cu terapie cvadruplă raportați ca având eșec virusologic (ARN HIV  $> 200$  copii/ml). În săptămâna 48, procentele de subiecți cu ARN HIV  $< 50$  copii/ml au fost: 63%, 80% și 86% pentru brațele de tratament cu ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV și respectiv ZDV/3TC/ABC/EFV. În acest moment, Comisia de monitorizare a datelor privind siguranța (Data Safety Monitoring Board) a luat decizia de stopare a brațului de tratament cu ZDV/3TC/ABC bazându-se pe proporția mare de pacienți cu eșec virusologic. Pacienții aflați în celelalte brațe de tratament au continuat studiul în regimul dublu orb. După o perioadă de urmărire cu mediana de 144 de săptămâni, 25% din subiecții aflați în brațul de tratament ZDV/3TC/ABC/EFV și 26% din cei aflați în brațul de tratament ZDV/3TC/EFV au fost raportați ca având eșec virusologic. Nu a existat nicio diferență semnificativă între timpul scurs până la apariția eșecului virusologic ( $p=0,73$ , log-rank test) între cele două brațe de tratament. În acest studiu, adăugarea de abacavir la regimul ZDV/3TC/EFV nu a îmbunătățit semnificativ eficiența.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Eșec virusologic (ARN HIV $> 200$ copii/ml)	32 săptămâni	26%	16%	13%
	144 săptămâni	-	26%	25%
Succes virusologic (48 săptămâni ARN HIV $< 50$ copii/ml)		63%	80%	86%

- *Adulți tratați anterior*

În cazul adulților care urmaseră o terapie antiretrovirală moderată, asocierea abacavirului în tratamentul antiretroviral asociat a determinat rezultate modeste în ceea ce privește scăderea viremiei (variație mediană 0,44 log<sub>10</sub> copii/ml în săptămâna 16).

În cazul pacienților tratați intensiv cu INRT, eficacitatea abacavirului este foarte scăzută. Nivelul beneficiului avut ca parte a regimului de tratament asociat va depinde de natura și durata terapiei anterioare, în care s-ar fi putut selecta variante HIV-1 cu rezistență încrucișată la abacavir.

*Administrare (a 600 mg) o dată pe zi:*

- *Adulți netratați anterior*

Regimul de administrare o dată pe zi este susținut de un studiu multicentric, dublu orb, controlat, cu o durată de 48 de săptămâni (CNA30021), care a inclus 770 adulți infectați cu HIV, netratați anterior. Aceștia erau în special pacienți cu infecție HIV asimptomatică – Centrul de Prevenire și Control al bolilor transmisibile (CDC) stadiu A. Ei au fost randomizați pentru a li se administra 600 mg abacavir o dată pe zi sau 300 mg de două ori pe zi, în asociere cu efavirenz și lamivudină administrate o dată pe zi. Pentru ambele scheme de tratament s-a obținut un succes clinic similar (estimare punctuală a diferențelor terapeutice -1,7, Î 95% -8,4, 4,9). Pe baza acestor rezultate poate fi concluzionat cu un interval de încredere de 95% că diferența reală nu este mai mare de 8,4% în favoarea regimului de tratament cu două administrări pe zi. Această posibilă diferență este suficient de mică pentru a stabili ca o concluzie finală faptul că schema de tratament care conține abacavir administrat o dată pe zi nu este inferioară celei cu două administrări zilnice.

Atât în grupurile de studiu în cadrul cărora s-a efectuat o administrare zilnică, cât și în cele în cadrul cărora s-au efectuat două administrări pe zi a existat o incidență mică, similară în ansamblu (10% și, respectiv, 8%) a eșecului virusologic (viremie >50 copii/ml). În eșantionul redus pentru analiza genotipică, a existat tendința generală a unei frecvențe mai mari a mutațiilor asociate utilizării INRT în regimul de administrare o dată pe zi, comparativ cu cel cu două administrări de abacavir pe zi. Din cauza numărului mic de informații obținute în urma acestui studiu, nu au putut fi stabilite concluzii definitive. Datele privind utilizarea pe termen lung (peste 48 de săptămâni) a abacavirului în cadrul regimului de administrare de o dată pe zi sunt, în prezent, insuficiente.

- *Adulți tratați anterior*

În studiul CAL30001, 182 pacienți tratați anterior și cu eșec virusologic au fost randomizați și li s-a administrat tratament fie cu o asociere în doză fixă (ADF) de abacavir/lamivudină administrată o dată pe zi, fie cu 300 mg abacavir de două ori pe zi, plus 300 mg lamivudină o dată pe zi, ambele în asociere cu tenofovir și un IP sau un INNRT, pe o durată de 48 de săptămâni. Rezultatele indică faptul că există non-inferioritate între grupul ADF și cel căruia i s-a administrat abacavir de două ori pe zi, pe baza reducerilor similare ale concentrației plasmatice a ARN HIV-1, după cum s-a determinat prin măsurarea ariei medii de sub curbă minus valoarea inițială (AMSCMVI, -1,65 log<sub>10</sub> copii/ml comparativ cu -1,83 log<sub>10</sub> copii/ml, respectiv, Î 95% -0,13, 0,38). Proporțiile pacienților cu ARN HIV-1 < 50 copii/ml (50% comparativ cu 47%) și <400 copii/ml (54% comparativ cu 57%) au fost, de asemenea, similare în cadrul fiecărui grup (grup AIT). Cu toate acestea, deoarece în acest studiu au fost incluși numai pacienți tratați anterior cu o terapie antiretrovirală moderată, existând o inegalitate a viremiei inițiale între grupurile de studiu, aceste rezultate trebuie interpretate cu precauție.

În studiul ESS30008, 260 pacienți cu răspuns virusologic obținut în urma unui regim terapeutic de primă linie, alcătuit din 300 mg abacavir, 150 mg lamivudină (ambele administrate de două ori pe zi) și un IP sau un INNRT, au fost randomizați să continue acest regim de tratament sau să-l înlocuiască cu abacavir/lamivudină ADF plus IP sau INNRT, timp de 48 de săptămâni. Rezultatele indică faptul că grupul ADF a obținut un răspuns virusologic similar (echivalent) cu cel obținut de grupul în care s-

a administrat abacavir plus lamivudină, pe baza proporțiilor subiecților cu o concentrație plasmatică a ARN HIV-1 <50 copii/ml (90% și, respectiv, 85% Î 95% -2,7, 13,5).

*Informații suplimentare:*

Nu s-a evaluat încă pe deplin profilul de siguranță și eficacitate a utilizării Ziagen în diferite regimuri de tratament ce includ asocieri medicamentoase (în special în combinație cu INNRT).

Abacavirul trece în lichidul cefalorahidian (LCR) (vezi pct. 5.2) și s-a demonstrat că determină scăderea concentrației ARN HIV-1 la acest nivel. Cu toate acestea, nu s-a observat vreun efect asupra performanțelor neuropsihice când a fost administrat pacienților cu complexul demenței din cadrul SIDA.

Copii și adolescenți:

În cadrul unui studiu randomizat, multicentric, controlat în care au fost incluși pacienți copii și adolescenți, infectați HIV, a fost realizată o comparație randomizată a schemei de tratament între administrarea de abacavir și lamivudină o dată pe zi comparativ cu de două ori pe zi. În studiul ARROW (COL105677) au fost înrolați 1206 pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 17 ani care au primit doze conform recomandărilor dozare – greutate din ghidurile de tratament recomandate de Organizația Mondială a Sănătății (Terapia antiretrovirală a infecției cu HIV la copii și sugari, 2006). După 36 de săptămâni de tratament cu schema de tratament incluzând abacavir și lamivudină administrat de două ori pe zi, 669 subiecți eligibili au fost randomizați fie pentru a continua cu administrarea de abacavir și lamivudină de două ori pe zi fie pentru a trece la administrarea dozei o dată pe zi timp de cel puțin 96 de săptămâni. De menționat că la acest studiu nu sunt disponibile date clinice pentru copii cu vârsta mai mică de un an. Rezultatele sunt cuprinse în tabelul de mai jos:

**Răspunsul virologic bazat pe nivelul plasmatic al HIV-1 ARN mai mic de 80 copii/ml la Săptămâna 48 și la Săptămâna 96 în regim de administrare o dată pe zi comparativ cu o administrare de două ori pr zi abacavir + lamivudină în studiul ARROW (analiză observațională)**

	<b>De două ori pe zi N (%)</b>	<b>O dată pe zi N (%)</b>
<b>Săptămâna 0 (După ≥36 Săptămâni de Tratament)</b>		
Nivel plasmatic HIV-1 ARN <80 c/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Diferența de risc (o dată - de două ori pe zi)	-4,8% (Î95% -11,5% până la +1,9%), p=0,16	
<b>Săptămâna 48</b>		
Nivel plasmatic HIV-1 ARN <80 c/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Diferența de risc (o dată - de două ori pe zi)	-1,6% (Î95% -8,4% până la +5,2%), p=0,65	
<b>Săptămâna 96</b>		
Nivel plasmatic HIV-1 ARN <80 c/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Diferența de risc (o dată - de două ori pe zi)	-2,3% (Î95% -9,3% până la +4.7%), p=0,52	

Potrivit pragului pre-specificat de non-inferioritate de -12% a fost demonstrată non-inferioritatea grupului căruia i s-a administrat abacavir + lamivudină o dată pe zi față de cel căruia i s-a administrat abacavir + lamivudină de două ori pe zi, pentru criteriul principal final de evaluare a eficacității încărcătură virală <80 c/ml la săptămâna 48, cât și la săptămâna 96 (criteriu secundar), precum și pentru toate celelalte praguri testate (<200c/ml, <400c/ml, <1000c/ml), toate încadrându-se în aceasta marjă de non-inferioritate. Analizele subgrupului testat pentru heterogenitatea administrării o dată pe

zi comparativ cu administrarea de două ori pe zi nu au demonstrat diferențe semnificative în funcție de sex, vârstă sau încărcătură virală la randomizare. Concluziile sprijină non-inferioritatea indiferent de metoda de analiză.

În cadrul unui studiu separat, deschis, efectuat pentru a compara diferite asocieri de INRT (cu sau fără administrare în regim orb a nelfinavirului) la copii, o proporție mai mare dintre cei tratați cu abacavir și lamivudină (71%) sau abacavir și zidovudină (60%) a prezentat la săptămâna 48 o concentrație plasmatică a ARN HIV-1  $\leq 400$  copii/ml, comparativ cu cei tratați cu lamivudină și zidovudină (47%) [ $p = 0,09$ , analiza privind intenția de tratament]. În mod similar, proporții mai mari de copii tratați cu asocieri medicamentoase care conțin abacavir au prezentat la săptămâna 48 o concentrație plasmatică a ARN HIV-1  $\leq 50$  copii/ml (53%, 42% și, respectiv, 28%,  $p = 0,07$ ).

În cadrul unui studiu de farmacocinetică (PENTA 15), patru subiecți cu vârsta mai mică de 12 luni, controlați virologic, care primeau abacavir și lamivudină soluție orală de două ori pe zi au schimbat schema de tratament la o dată pe zi. La săptămâna 48, trei subiecți au avut încărcătura virală nedetectabilă și unul a avut ARN – HIV de 900 copii/ml. Nu au fost observate probleme de siguranță la acești subiecți.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Abacavirul este rapid și bine absorbit după administrarea orală. La adulți, biodisponibilitatea absolută a abacavirului administrat oral este de aproximativ 83%. După administrarea orală, timpul mediu ( $T_{max}$ ) pentru atingerea concentrației plasmatice maxime a abacavirului este de aproximativ 1,5 ore pentru forma farmaceutică de comprimat și de aproximativ 1 oră pentru forma farmaceutică de soluție.

În cazul utilizării dozelor terapeutice de 300 mg de două ori pe zi,  $C_{max}$  și  $C_{min}$  medie (coeficient de variație) la starea de echilibru ale abacavirului sunt de aproximativ 3  $\mu\text{g/ml}$  (30%) și, respectiv, 0,01  $\mu\text{g/ml}$  (99%). Pentru un interval de administrare de 12 ore, ASC medie (CV) a fost 6,02  $\mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$  (29%), echivalentă cu ASC zilnică de aproximativ 12,0  $\mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$ . Valoarea  $C_{max}$  pentru soluția orală este ușor mai mare decât cea pentru comprimate. După administrarea unei doze de 600 mg abacavir

comprimate,  $C_{max}$  medie (CV) a abacavirului a fost aproximativ 4,26  $\mu\text{g/ml}$  (28%) iar  $ASC_{\infty}$  medie (CV) a fost 11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$  (21%).

Alimentele au întârziat absorbția și au scăzut  $C_{max}$ , însă nu au afectat concentrațiile plasmatice totale (ASC). De aceea, Ziagen poate fi administrat cu sau fără alimente.

Administrarea comprimatelor sfărâmate cu o cantitate mică de alimente semisolide sau lichid, nu este de așteptat să aibă un impact asupra proprietăților farmaceutice și, prin urmare, nu este de așteptat o modificare a efectului clinic. Această concluzie se bazează pe proprietățile fizico-chimice și pe datele de farmacocinetică, presupunând că pacientul zdrobește și amestecă comprimatul în întregime și îl înghite imediat.

### Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul aparent de distribuție a fost de aproximativ 0,8 l/kg, indicând faptul că abacavir pătrunde liber în țesuturi.

Studiile efectuate la pacienți infectați cu HIV au demonstrat o bună distribuție a abacavir în LCR, cu un raport între ASC din LCR și cea plasmatică cuprins între 30 și 44%. Valorile observate ale concentrațiilor maxime sunt de 9 ori mai mari decât  $CI_{50}$  a abacavir de 0,08  $\mu\text{g/ml}$  sau 0,26  $\mu\text{M}$  atunci când abacavir se administrează în doză de 600 mg de două ori pe zi.



Studiile *in vitro* privind legarea de proteinele plasmatică demonstrează faptul că, la concentrații terapeutice, abacavirul se leagă doar într-o proporție mică spre moderată (~49%) de proteinele plasmatică umane. Aceasta indică o probabilitate redusă de interacțiune cu alte medicamente prin competiție pentru locurile de legare de proteinele plasmatică.

### Metabolizare

Abacavirul este metabolizat în primul rând la nivel hepatic, aproximativ 2% din doza administrată fiind excretată pe cale renală, sub formă nemodificată. La om, principalele căi de metabolizare sunt cele prin intermediul alcooldehidrogenazei și al glucuronidării, pentru a produce acid 5' - carboxilic și 5' - glucuronid, formă sub care se elimină aproximativ 66% din doza administrată. Producții de metabolizare sunt excretați în urină.

### Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică mediu al abacavirului este de aproximativ 1,5 ore. După administrări orale a doze multiple de 300 mg abacavir de două ori pe zi, nu se înregistrează o acumulare semnificativă a medicamentului. Eliminarea abacavir se realizează prin metabolizare hepatică și excreție ulterioară a produșilor de metabolizare, îndeosebi în urină. Metaboliții și forma nemodificată a abacavirului care se găsește în urină reprezintă aproximativ 83% din doza de abacavir administrată. Restul se elimină în materiile fecale.

### Farmacocinetica intracelulară

În cadrul unui studiu ce a inclus 20 de pacienți cu infecție HIV cărora li s-a administrat 300 mg abacavir de două ori pe zi, având administrată doar o singură doză de 300 mg înainte de încheierea perioadei de studiu de 24 de ore, media geometrică a timpului de înjumătățire intracelular terminal al carbovirului-TP a fost, la starea de echilibru, de 20,6 ore, în comparație cu media geometrică a timpului de înjumătățire plasmatică a abacavirului, care a fost de 2,6 ore în acest studiu. În cadrul unui studiu încrucișat care a inclus 27 de pacienți cu infecție HIV, expunerea intracelulară la carbovir-TP a fost mai mare în cazul schemei de tratament cu 600 mg de abacavir administrat o dată pe zi ( $ASC_{24,ss} + 32\%$ ,  $C_{max24,ss} + 99\%$  și  $C_{min} + 18\%$ ), comparativ cu schema de tratament cu 300 mg abacavir, administrat de două ori pe zi. Aceste date susțin administrarea abacavir 600 mg o dată pe zi pentru tratarea pacienților infectați cu HIV. În plus, eficacitatea și siguranța administrării abacavir o dată pe zi a fost demonstrată în cadrul unui studiu clinic pivot (CNA30021 – vezi pct. 5.1 „Experiență clinică”).

### Grupe speciale de pacienți

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Abacavirul este metabolizat în principal la nivel hepatic. Farmacocinetica abacavirului a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6), cărora li s-a administrat o doză unică de 600 mg: valoarea mediană (intervalul) a ASC a fost de 24.1 (între 10.4 și 54.8) ug.h/ml. Rezultatele au arătat că a existat o creștere medie (Î 90%) de 1,89 ori [1,32; 2,70] a ASC pentru abacavir și o creștere de 1,58 ori [1,22; 2,04] a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, nu se poate face o recomandare fermă pentru ajustarea dozei, având în vedere variabilitatea mare a expunerii la abacavir.

Nu se recomandă administrarea abacavir la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

Abacavirul este metabolizat în primul rând la nivel hepatic, aproximativ 2% din doza de abacavir fiind excretată în urină sub formă nemodificată. Farmacocinetica abacavirului la pacienții cu boală renală în stadiu terminal este similară celei observate la pacienții cu funcție renală normală. De aceea, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală. Pe baza experienței limitate, administrarea Ziagen trebuie evitată în cazul pacienților cu boală renală în stadiu terminal.

## Copii și adolescenți

Conform studiilor clinice efectuate la copii, abacavirul este rapid și bine absorbit după administrarea soluției orale și a comprimatelor. Expunerea abacavirului în plasmă s-a dovedit a fi aceeași pentru ambele forme când se administrează aceeași doză. Copii care au primit abacavir soluție orală conform schemei de dozare recomandată au atins un nivel al abacavirului plasmatic similar celui de la adulți. Copiii cărora li s-au administrat comprimate orale de abacavir conform schemei de dozare recomandată obțin un nivel al abacavirului plasmatic mai mare decât la copiii care au primit soluție orală, deoarece dozele în mg/kg administrate în cazul comprimatelor sunt mai mari decât în cazul soluției.

Nu există date suficiente pentru a se recomanda utilizarea Ziagen la copiii cu vârstă mai mică de trei luni. Datele limitate disponibile indică faptul că doza de 2 mg/kg soluție orală administrată nou-născuților cu vârstă sub 30 de zile asigură ASC similare sau mai mari decât cele obținute prin administrarea dozei de 8 mg/kg soluție orală la copiii mai mari.

Datele farmacocinetice au fost obținute din 3 studii farmacocinetice (PENTA 13, PENTA 15 și substudiul ARROW PK) în care au fost înrolați copii cu vârsta mai mică de 12 ani. Rezultatele sunt prezentate în tabelul de mai jos.

### Rezumatul nivelului plasmatic al Abacavirului ASC (0-24) (μg.h/ml) la echilibru și statistici comparative pentru administrarea orală o dată și de două ori pe zi, în cadrul studiilor

Studiu	Grupul de vârstă	Abacavir 16 mg/kg administrare o dată pe zi Media geometrică (Î 95%)	Abacavir 8 mg/kg administrare de două ori pe zi Media geometrică (Î 95%)	Comparație O doză vs două doze pe zi Rata medie GLS (Î 90%)
ARROW PK Substudiu Partea 1	3 - 12 ani (N=36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89, 1,08)
PENTA 13	2 - 12 ani (N=14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	3 - 36 luni (N=18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

În cadrul studiului PENTA 15, la cei patru subiecți cu vârsta sub 12 luni care trec de la schema de tratament de două ori pe zi la schema de tratament de o dată pe zi (vezi pct.5.1) media geometrică plasmatică a abacavirului ASC (0-24) (Î 95%) este de 15,9 (8,86, 28,5) μg.h/ml în administrare o dată pe zi și 12,7 (6,52, 24,6) μg.h/ml în administrare de două ori pe zi.

## Vârșnici

Nu s-a studiat farmacocinetica abacavirului la pacienții cu vârstă peste 65 de ani.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

În testele bacteriene, nu s-a demonstrat că abacavirul determină un efect mutagen, dar *in vitro* s-a dovedit activ în testul aberațiilor cromozomiale la limfocite, testul limfomului la șoarece, iar *in vivo*, în testul micronucleilor. Aceste observații sunt în concordanță cu activitatea cunoscută a altor analogi nucleozidici. Rezultatele indică faptul că la concentrațiile mari utilizate în cadrul testelor, abacavirul are un potențial scăzut de generare a defectelor cromozomiale, atât *in vitro*, cât și *in vivo*.

Studiile de carcinogenitate, în care s-a administrat oral abacavir la șoareci și șobolani, au evidențiat o creștere a incidenței tumorilor maligne și benigne. La ambele specii, tumorile maligne s-au dezvoltat la nivelul glandului prepuțial al masculilor și glandului clitoridian al femelelor, iar la șobolani la nivelul glandei tiroide a masculilor și la nivel hepatic, al vezicii urinare, al ganglionilor limfatici și subcutanat la femele.

Majoritatea acestor tumori au apărut în urma administrării dozelor maxime de abacavir, de 330 mg/kg și zi la șoareci și 600 mg/kg și zi la șobolani. Excepția a fost reprezentată de tumorile glandului prepuțial, care au apărut la șoareci în urma administrării dozei de 110 mg/kg. Expunerea sistemică a șoarecilor și șobolanilor care nu a determinat efecte a fost de 3 și, respectiv, de 7 ori mai mare decât expunerea sistemică la om în timpul tratamentului. Deși potențialul carcinogen la oameni este necunoscut, aceste date sugerează faptul că posibilul beneficiu clinic depășește riscul carcinogenetic la om.

În cursul studiilor toxicologice non-clinice, s-a observat că tratamentul cu abacavir determină creșterea greutateii ficatului la șobolani și maimuțe. Nu este cunoscută relevanța clinică a acestei observații. Nu există dovezi obținute în urma studiilor clinice care să ateste faptul că abacavir este hepatotoxic. În plus, nu s-a observat la oameni autoinducția metabolizării abacavirului sau inducția metabolizării hepatice a altor medicamente.

În urma administrării abacavir timp de doi ani, s-a observat o ușoară degenerare a miocardului la șoareci și șobolani. Expunerile sistемice au fost de 7 până la 24 de ori mai mari decât expunerile sistемice preconizate la om. Relevanța clinică a acestei observații nu a fost încă determinată.

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere, s-a observat embrio- și fetotoxicitate la șobolani, dar nu și la iepuri. Aceste observații au inclus diminuarea greutateii fetale, edeme ale fătului, creșterea numărului de anomalii/malformații scheletice, moarte intrauterină precoce și pui născuți morți. Datorită acestei toxicități embrio-fetale, nu s-au putut stabili concluzii privind potențialul teratogen al abacavirului.

Un studiu privind fertilitatea, efectuat la șobolani, a evidențiat faptul că abacavirul nu are niciun efect asupra fertilității masculilor sau femelelor de șobolan.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Celuloză microcristalină

Amidonglicolat de sodiu

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

#### Film

Triacetină

Metilhidroxipropilceluloză

Dioxid de titan

Polisorbat 80

Oxid galben de fer

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutii cu blistere cu închidere securizată pentru copii (policlorură de vinil/fole de aluminiu/hârtie) conținând 60 de comprimate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale la eliminare.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/99/112/001

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 8 iulie 1999

Data ultimei reînnoiri: 21 martie 2014

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ziagen 20 mg/ml soluție orală

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție orală conține abacavir 20 mg/ml (sub formă de sulfat).

Excipienți cu efect cunoscut:

Sorbitol (E420) 340 mg/ml

Metilparahidroxibenzoat (E218) 1,5 mg/ml

Propilparahidroxibenzoat (E216) 0,18 mg/ml

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală

Soluția orală este o soluție apoasă limpede până la ușor opalescentă, incoloră sau de culoare gălbuie, care poate deveni de culoare brună în timp.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Ziagen este indicat în terapia antiretrovirală asociată pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) la adulți, adolescenți și copii (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Demonstrarea beneficiului administrării Ziagen se bazează în principal pe rezultatele studiilor efectuate cu regimul de administrare de două ori pe zi, la pacienți netratați anterior, în cadrul terapiei asociate (vezi pct. 5.1).

Înainte de începerea tratamentului cu abacavir, trebuie realizată o evaluare pentru depistarea alelei HLA-B\*5701 la toți pacienții infectați cu HIV, indiferent de originea rasială (vezi pct. 4.4). Abacavir nu trebuie utilizat în cazul pacienților cunoscuți ca purtători ai alelei HLA-B\*5701.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Ziagen trebuie prescris de către medici cu experiență în abordarea terapeutică a infecției cu virusul HIV.

Ziagen poate fi luat cu sau fără alimente.

Ziagen este, de asemenea, disponibil sub formă de comprimate.

Adulți, adolescenți și copii (cu greutatea de cel puțin 25 kg):

Doza recomandată de Ziagen este de 600 mg pe zi (30 ml). Aceasta poate fi administrată sub forma unei doze de 300 mg (15 ml) de două ori pe zi sau a unei doze de 600 mg (30 ml) o dată pe zi (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Copii (cu greutatea mai mică de 25 kg):

*Copii cu vârsta de 1 an:* Doza recomandată este de 8 mg/kg de două ori pe zi sau 16 mg/kg o dată pe zi, până la o doză maximă de 600 mg (30 ml) pe zi.

*Copii cu vârsta de la trei luni la 1 an:* Doza recomandată este de 8 mg/kg de două ori pe zi. Dacă schema de administrare de două ori pe zi nu este fezabilă, trebuie luată în considerare schema de administrare de o dată pe zi (16 mg/kg/zi). Trebuie luat în considerare că datele pentru schema de administrare de o dată pe zi la această populație sunt foarte limitate (vezi pct.5.1 și 5.2).

*Copii cu vârsta sub trei luni:* experiența utilizării la copii cu vârsta sub trei luni este limitată (vezi pct. 5.2).

Pacienții care trec de la schema de administrare de două ori pe zi la schema de administrare de o dată pe zi, trebuie să ia doza recomandată o dată pe zi (așa cum este descris mai sus) la aproximativ 12 ore de la ultima doză zilnică corespunzătoare schemei de administrare de două ori pe zi, și apoi să continue cu administrarea dozei recomandate o dată pe zi (așa cum este descris mai sus) la aproximativ fiecare 24 ore. Când se revine la schema de administrare de două ori pe zi, pacienții trebuie să ia doza zilnică recomandată de două ori pe zi la aproximativ 24 de ore de la ultima doză de o dată pe zi.

### Categorii speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozelor de Ziagen la pacienții cu disfuncție renală. Cu toate acestea, nu este recomandată administrarea Ziagen la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 5.2).

#### *Insuficiență hepatică*

Abacavir este metabolizat în principal la nivel hepatic. Nu se poate face o recomandare fermă de dozaj pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6). În cazul administrării la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă nu sunt disponibile date clinice, prin urmare utilizarea abacavirului nu este recomandată decât dacă este considerată necesară. Dacă abacavir este administrat pacienților cu insuficiență hepatică ușoară, atunci este necesară o monitorizare atentă, inclusiv monitorizarea valorilor concentrației plasmatice ale abacavirului, dacă este posibil (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### *Vârstnici*

Până în prezent nu sunt disponibile date de farmacocinetică la pacienții cu vârstă peste 65 de ani.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la abacavir sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Vezi pct. 4.4 și 4.8.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Reacții de hipersensibilitate (vezi, de asemenea, pct. 4.8):

Abacavir este asociat cu un risc de reacții de hipersensibilitate (RHS) (vezi pct 4.8) caracterizate prin manifestări ca febră și/sau erupții cutanate cu alte simptome indicând implicarea mai multor organe. Au fost observate RHS la abacavir, unele dintre acestea punând viața în pericol, și în cazuri rare fiind letale, dacă nu au fost controlate corespunzător.

Riscul de RHS asociate cu administrarea abacavir este semnificativ la pacienții purtători ai alelei HLA-B\*5701. Cu toate acestea, RHS asociate cu administrarea abacavir au fost raportate cu o frecvență scăzută la pacienții care nu sunt purtători ai acestei alele.

Ca urmare, următoarele reguli trebuie respectate:

- Trebuie verificat întotdeauna statusul alelei HLA-B\*5701 înainte inițierii terapiei.
- Tratamentul cu Ziagen nu trebuie niciodată inițiat la pacienții cu alela HLA-B\*5701 pozitivă, nici la pacienții cu alela HLA-B\*5701 negativă care au avut o suspiciune de RHS la abacavir la un tratament anterior cu abacavir (de exemplu Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- **Tratamentul cu Ziagen trebuie întrerupt imediat**, chiar în absența alelei HLA-B\*5701, dacă este suspectată o RHS. Întârzierea întreruperii tratamentului cu Ziagen după declanșarea hipersensibilității poate determina o reacție care să pună viața în pericol.
- După oprirea tratamentului cu Ziagen ca urmare a suspectării unei RHS, **tratamentul cu Ziagen sau cu orice alt medicament care conține abacavir** (de exemplu Kivexa, Trizivir, Triumeq) **nu mai trebuie** reinițiat niciodată.
- Reluarea administrării de medicamente care conțin abacavir, în urma unei RHS datorate abacavir, poate determina o revenire imediată a simptomelor, în decurs de câteva ore. De regulă, revenirea este mult mai severă decât manifestarea inițială și poate include hipotensiune arterială, care pune viața în pericol, și deces.
- Pentru a evita reînceperea tratamentului cu abacavir, pacienții care s-au confruntat cu o RHS trebuie sfătuiți să arunce soluție orală neutilizată de Ziagen.
- Descrierea clinică a RHS la abacavir

RHS determinate de abacavir au fost bine caracterizate în cadrul studiilor clinice și pe parcursul expunerii de după punerea pe piață. De regulă, simptomele au apărut în primele șase săptămâni (durata medie până la debut este de 11 zile) de la începerea tratamentului cu abacavir, **deși aceste reacții pot apărea oricând în timpul terapiei.**

Proape toate RHS determinate de abacavir includ febră și/sau erupție cutanată. Alte semne și simptome observate ca manifestări ale RHS la abacavir sunt prezentate în detaliu la pct. 4.8 (Descrierea reacțiilor adverse selectate), inclusiv simptomele respiratorii și gastrointestinale. Este important de știut că astfel de simptome **pot determina diagnosticarea greșită a RHS ca boală respiratorie (pneumonie, bronșită, faringită) sau gastroenterită.**

Simptomele asociate cu RHS se agravează odată cu continuarea terapiei și pot pune viața în pericol. De obicei, aceste simptome dispar după întreruperea administrării abacavir.

Rareori, pacienții care au întrerupt tratamentul cu abacavir din alte cauze decât simptomele RHS s-au confruntat cu reacții care pun viața în pericol, în decurs de câteva ore de la reinițierea terapiei cu abacavir (vezi pct. 4.8 Descrierea reacțiilor adverse selectate). Reînceperea administrării de abacavir la astfel de pacienți trebuie efectuată într-un cadru în care se poate acorda asistență medicală de urgență.

#### Disfuncție mitocondrială în urma expunerii *in utero*

Analogii nucleoz(t)idici pot afecta funcția mitocondrială în grade variabile, afectarea fiind cea mai pronunțată în cazul stavudinei, didanozinei și zidovudinei. Au fost raportate cazuri de disfuncție mitocondrială la copiii HIV seronegativi expuși la analogi nucleozidici *in utero* și/sau postnatal; acestea au fost predominant asociate cu schemele de tratament care conțin zidovudină. Principalele reacții adverse observate sunt tulburările hematologice (anemie, neutropenie) și tulburările metabolice (hiperlactatemie, hiperlipazemie). Aceste evenimente au fost adesea tranzitorii. S-au raportat rar tulburări neurologice cu debut tardiv (hipertonie, convulsii, comportament anormal). Până în prezent, nu se știe dacă aceste tulburări neurologice sunt tranzitorii sau permanente. Aceste constatări trebuie luate în considerare pentru orice copil expus *in utero* la analogi nucleoz(t)idici, care prezintă constatări clinice severe de etiologie necunoscută, în special constatări neurologice. Aceste constatări nu afectează recomandările curente la nivel național privind utilizarea tratamentului antiretroviral de către gravide pentru prevenirea transmisiei verticale a infecției cu HIV.

#### Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutatei corporale, a concentrației lipidelor plasmaticice și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutatei corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmaticice și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

#### Pancreatită

S-au raportat cazuri de pancreatită, dar relația de cauzalitate între acestea și tratamentul cu abacavir este incertă.

#### Tripla terapie nucleozidică

În cazul pacienților cu viremie mare (>100000 copii/ml), alegerea triplei terapii cu abacavir, lamivudină și zidovudină necesită o atenție specială (vezi pct. 5.1).

Când s-au asociat abacavir, disproxil-fumarat de tenofovir și lamivudină în cadrul unui regim de administrare o dată pe zi, s-au raportat cazuri de creștere a frecvenței eșecului virologic și de apariție a rezistenței în stadii timpurii.

#### Afecțiuni hepatice

Nu s-a stabilit profilul de siguranță și eficacitate al administrării Ziagen la pacienții cu afecțiuni hepatice subiacente importante. Administrarea Ziagen nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

În timpul terapiei antiretrovirale asociate, pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, inclusiv hepatită cronică activă, au o frecvență crescută a tulburărilor funcției hepatice și trebuie monitorizați conform ghidurilor de practică medicală curente. Dacă la acești pacienți există dovezi de agravare a afecțiunilor hepatice, trebuie avută în vedere întreruperea sau oprirea tratamentului.

#### Pacienți cu hepatită cronică B sau C (infecție concomitentă cu virus hepatitic B sau C)

Pacienții cu hepatită cronică B sau C, tratați cu terapie antiretrovirală combinată, prezintă un risc crescut de reacții adverse hepatice severe și potențial letale. În cazul folosirii tratamentului concomitent cu terapie antivirală pentru hepatita B sau C, vă rugăm să citați și informațiile referitoare



la aceste medicamente.

### Boală renală

Ziagen nu trebuie administrat pacienților cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 5.2).

### Excipienți

Ziagen soluție orală conține 340 mg sorbitol /ml. Când se administrează conform recomandărilor de dozaj, fiecare doză de 15 ml conține aproximativ 5 g sorbitol. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Sorbitolul poate avea un efect laxativ ușor. Conținutul caloric este de 2,6 kcal/g sorbitol.

Ziagen soluție orală conține, de asemenea, parahidroxibenzoat de metil și parahidroxibenzoat de propil care pot provoca reacții alergice (eventual întârziate).

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic “nu conține sodiu”.

### Sindromul reactivării imune

În cazul pacienților infectați cu HIV care prezintă un deficit imunitar sever în momentul începerii terapiei antiretrovirale asociate (TARA), poate să apară o reacție inflamatorie la agenți patogeni asimptomatici sau reziduali oportuniști care determină afecțiuni clinice severe sau agravarea simptomelor. De obicei, astfel de reacții au fost observate în primele săptămâni sau luni după începerea TARA. Exemple relevante sunt retinita cu virus citomegalic, infecțiile micobacteriene generalizate și / sau localizate și pneumonia cu *Pneumocystis carinii*. Orice simptom inflamator trebuie evaluat și trebuie început tratamentul atunci când este necesar. Boli autoimune (precum boala Graves și hepatita autoimună) au fost de asemenea, semnalate în cadrul sindromului de reactivare imună; cu toate acestea, timpul de debut este foarte variabil și aceste reacții pot apare la câteva luni de la inițierea tratamentului.

### Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la terapie TARA. Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

### Infecții cu germeni oportuniști

Pacienții cărora li se administrează Ziagen sau orice alt tratament antiretroviral pot totuși să facă infecții cu germeni oportuniști și alte complicații ale infecției cu HIV. De aceea, pacienții trebuie să rămână sub observația clinică atentă a unor medici experimentați în tratamentul acestor boli asociate infecției cu HIV.

### Infarct miocardic

Studiile observaționale au evidențiat o relație între infarctul miocardic și utilizarea abacavirului. Subiecții studiului au fost în principal pacienți tratați anterior cu antiretrovirale. Datele obținute în urma studiilor clinice au evidențiat un număr limitat de cazuri de infarct miocardic, neputându-se astfel exclude o ușoară creștere a riscului. În ansamblu, datele obținute din studii observaționale și studii clinice randomizate prezintă unele neconcordanțe, neputând confirma sau infirma o relație cauzală între tratamentul cu abacavir și riscul de infarct miocardic. Până în prezent nu a fost stabilit un mecanism biologic care să explice o potențială creștere a riscului. În momentul prescrierii Ziagen se

vor lua măsuri pentru reducerea la minim a factorilor de risc care pot fi modificați (de exemplu fumat, hipertensiune arterială, dislipidemie).

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Probabilitatea de apariție a interacțiunilor între abacavir și alte medicamente, care implică citocromul P450, este mică. Studiile *in vitro* au arătat că abacavirul are potențialul de a inhiba citocromul P450 1A1 (izoenzima CYP1A1). Citocromul P450 nu are un rol important în metabolizarea abacavirului, iar abacavirul prezintă un potențial limitat de inhibare a metabolizării prin intermediul CYP 3A4. De asemenea, s-a demonstrat *in vitro* că izoenzimele CYP2C9 sau CYP2D6 nu sunt inhibitate de abacavir în concentrații plasmatiche relevante clinic. În studiile clinice nu s-a observat inducția metabolizării hepatice. De aceea, există o probabilitate mică de interacțiune cu antiretroviralele IP și alte medicamente metabolizate de principalele enzime ale citocromului P450. Studiile clinice au demonstrat că nu există interacțiuni semnificative clinic între abacavir, zidovudină și lamivudină.

Inductorii enzimatici puternici, cum ar fi rifampicina, fenobarbitalul și fenitoina, pot să determine scăderea ușoară a concentrației plasmatiche a abacavirului prin acțiunea lor asupra UDP - glucuroniltransferazei.

*Etanol*: metabolizarea abacavirului este modificată de consumul de alcool etilic, determinând o creștere de aproximativ 41% a ASC a abacavir. Aceste observații nu sunt considerate semnificative clinic. Abacavir nu are niciun efect asupra metabolizării etanolului.

*Metadonă*: în cadrul unui studiu farmacocinetic, administrarea în asociere a 600 mg abacavir de două ori pe zi și metadonă a determinat o reducere de 35% a  $C_{max}$  a abacavirului și o prelungire de o oră a  $T_{max}$ , însă ASC a rămas nemodificată. Modificările apărute în farmacocinetica abacavirului nu sunt considerate relevante clinic. În acest studiu, abacavirul a determinat creșterea valorii medii a clearance-ului sistemic al metadonei cu 22%. De aceea, inducția enzimelor necesare metabolizării medicamentelor nu poate fi exclusă. Pacienții tratați cu metadonă și abacavir trebuie monitorizați pentru depistarea simptomelor sindromului de întrerupere care indică subdozaj, deoarece poate fi necesară uneori recalcularea dozelor de metadonă.

*Retinoizi*: retinoizii sunt metabolizați pe calea alcool-dehidrogenazei. Interacțiunea lor cu abacavir este posibilă, dar nu a fost studiată.

*Riociguat*: *In vitro*, abacavirul inhibă izoenzima CYP1A1. Administrarea concomitentă a unei singure doze de riociguat (0,5 mg) la pacienții cu HIV cărora li s-a administrat combinația de abacavir/dolutegravir/lamivudină (600 mg/50 mg/300 mg o dată pe zi) a dus la o creștere de aproximativ trei ori a ASC(0-∞) a riociguat atunci când s-a comparat cu ASC(0-∞) istorică a riociguat raportată la subiecții sănătoși. Este posibil să fie necesară reducerea dozei de riociguat. Citiți informațiile despre prescrierea riociguat pentru recomandările în ceea ce privește dozarea.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Ca o regulă generală, atunci când se decide folosirea unui medicament antiretroviral pentru tratarea infecției HIV la femeile însărcinate și în consecință reducerea riscului transmiterii verticale la nou născut, trebuie luate în considerare atât datele obținute din studiile la animale cât și experiența clinică cu femeile însărcinate.

Studiile efectuate la animale au arătat la șobolani, efecte toxice asupra dezvoltării embrionare și fetale, dar nu și la iepuri (vezi pct.5.3). ). S-a dovedit faptul că abacavirul este carginogenic în modelele animale (vezi pct. 5.3). Relevanța clinică la oameni a acestor date este necunoscută. La om, s-a demonstrat că are loc transferul placentar al abacavir și/sau al metaboliților săi .

Rezultatele obținute de la mai mult de 800 de expuneri ale femeilor însărcinate în primul trimestru și mai mult de 1000 de expuneri în al doilea și al treilea trimestru, nu au indicat un efect malformativ sau un efect fetal/neonatal al abacavirului. Riscul malformativ la oameni este puțin probabil, bazat pe datele menționate.

#### *Disfuncție mitocondrială*

S-a demonstrat că *in vivo* și *in vitro*, analogii nucleozidici și nucleotidici pot determina un grad variabil de leziuni mitocondriale. Au fost raportări de disfuncții mitocondriale la copii mici HIV-negativi care au fost expuși în uter sau post natal la analogi nucleozidici (vezi pct. 4.4).

#### Alăptarea

Abacavirul și produșii săi de metabolism sunt excretați în laptele femelelor de șobolan. Abacavirul este de asemenea excretat în laptele matern. Nu sunt disponibile date privind siguranța administrării abacavir la copii cu vârsta sub 3 luni. Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii, pentru a evita transmiterea HIV.

#### Fertilitatea

Studiile efectuate la animale nu au indicat niciun efect asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

Pentru multe reacții adverse raportate, nu s-a stabilit dacă sunt determinate de Ziagen, de diversele medicamente utilizate în abordarea terapeutică a infecției cu HIV sau dacă sunt rezultatul procesului patologic.

Multe dintre reacțiile adverse enumerate mai jos apar frecvent (greață, vărsături, diaree, febră, letargie, erupție cutanată) la pacienții care prezintă hipersensibilitate la abacavir. De aceea, pacienții care se prezintă cu oricare dintre aceste simptome trebuie evaluați atent pentru depistarea unei eventuale reacții de hipersensibilitate (vezi pct. 4.4). Foarte rar, când hipersensibilitatea la abacavir nu a putut fi infirmată, s-au raportat cazuri de eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică

toxică. În astfel de cazuri, administrarea medicamentelor care conțin abacavir trebuie întreruptă definitiv.

Multe dintre aceste reacții adverse nu au impus limitarea tratamentului. Pentru clasificarea lor s-a utilizat următoarea convenție: foarte frecvente (>1/10), frecvente (>1/100 și <1/10), mai puțin frecvente (>1/1000 și <1/100), rare (>1/10000 și <1/1000), foarte rare (<1/10000).

#### Tulburări metabolice și de nutriție

*Frecvente:* anorexie

*Foarte rare:* acidoză lactică

#### Tulburări ale sistemului nervos

*Frecvente:* cefalee

#### Tulburări gastrointestinale

*Frecvente:* greață, vărsături, diaree

*Rare:* pancreatită

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

*Frecvente:* erupție cutanată (fără simptomatologie sistemică)

*Foarte rare:* eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

*Frecvente:* febră, letargie, fatigabilitate

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### Reacții de hipersensibilitate la abacavir

Semnele și simptomele acestor RHS sunt enumerate mai jos. Acestea au fost identificate fie în urma studiilor clinice, fie în timpul monitorizării după punerea pe piață. Cele raportate **la cel puțin 10%** dintre pacienții cu reacție de hipersensibilitate sunt scrise cu caractere îngroșate.

Aproximativ toți pacienții care dezvoltă reacții de hipersensibilitate vor prezenta febră și/ sau erupții cutanate (de regulă, de tip maculopapular sau urticarian) ca parte a sindromului, deși au fost observate și reacții de hipersensibilitate fără erupții cutanate sau febră. Alte simptome cheie includ simptome gastrointestinale, respiratorii sau constituționale cum ar fi letargia și starea generală de rău.

<i>Cutanat</i>	<b>Erupții cutanate</b> (de regulă, de tip maculopapular sau urticarian)
<i>Tract gastrointestinal</i>	<b>Greață, vărsături, diaree, dureri abdominale</b> , ulcerații bucale
<i>Tract respirator</i>	<b>Dispnee, tuse</b> , durere în gât, sindrom de detresă respiratorie la adult, insuficiență respiratorie
<i>Diverse</i>	<b>Febră, letargie, stare generală de rău</b> , edem, limfadenopatie, hipotensiune arterială, conjunctivită, anafilaxie
<i>Neurologice/Psihiatrice</i>	<b>Cefalee</b> , parestezie
<i>Hematologice</i>	Limfopenie
<i>Ficat/pancreas</i>	<b>Creșteri ale valorilor testelor funcționale hepatice</b> , hepatită, insuficiență hepatică
<i>Musculo - scheletice</i>	<b>Mialgie</b> , rar mioliză, artralgie, concentrație crescută a creatinfosfokinazei

Simptomele asociate acestor RHS se agravează în cazul continuării terapiei și pot pune viața în pericol, putând fi chiar letale.

Reluarea terapiei cu abacavir după o RHS determinată de abacavir, determină o revenire a simptomelor în termen de câteva ore. De regulă, această revenire a RHS este mai severă decât manifestarea inițială și poate include hipotensiune arterială care pune viața în pericol și deces. Reacții similare s-au produs în mod frecvent după reînceperea administrării de abacavir la pacienții care au prezentat doar unul dintre simptomele cheie de hipersensibilitate (vezi mai sus) înainte de întreruperea abacavir, și în cazuri foarte rare au fost, de asemenea, întâlnite la pacienții care au reînceput terapia fără simptome anterioare de RHS (adică, pacienți considerați anterior având toleranță la abacavir).

#### *Parametri metabolici*

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutateii corporale, a concentrațiilor lipidelor plasmatică și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

#### *Sindromul reactivării imune*

La pacienții infectați cu HIV care prezintă un deficit imunitar sever în momentul începerii terapiei combinate antiretrovirale (TARA), poate să apară o reacție inflamatorie în cadrul infecției cu agenți patogeni asimptomatici sau reziduali oportuniști. Boli autoimune (precum boala Graves și hepatita autoimună) au fost de asemenea, semnalate în cadrul sindromului de reactivare imună; cu toate acestea, timpul de debut este foarte variabil și pot apare la câteva luni de la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

#### *Osteonecroză*

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV avansată sau după expunere îndelungată la terapia combinată antiretrovirală (TARA). Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

#### Modificări ale rezultatelor testelor de laborator

În studiile clinice controlate, modificările rezultatelor testelor de laborator asociate tratamentului cu Ziagen au fost mai puțin frecvente, neînregistrându-se diferențe între incidența observată la pacienții tratați cu Ziagen și cea observată în cadrul brațelor de control.

#### Copii și adolescenți

Din 1206 copii și adolescenți infectați cu HIV cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 17 ani, care au fost înrolați în studiul clinic ARROW (COL105677), 669 au primit abacavir și lamivudină o dată sau de două ori pe zi (vezi pct.5.1). Nu au fost identificate probleme suplimentare de siguranță la copiii și adolescenții care au primit doza o dată sau de două ori pe zi, comparativ cu adulții.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Pacienților înrolați în studii clinice, li s-au administrat doze unice de până la 1200 mg și doze zilnice de până la 1800 mg de Ziagen. Nu s-au raportat reacții adverse suplimentare față de cele raportate în cazul dozelor uzuale. Nu se cunosc efectele determinate de doze mai mari. Dacă se produce un supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea semnelor de toxicitate (vezi pct. 4.8) și, dacă este necesar, trebuie administrat tratamentul standard de susținere a funcției vitale. Nu se știe dacă abacavirul poate fi îndepărtat prin dializă peritoneală sau hemodializă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori nucleozidici și nucleotidici ai reverstranscriptazei, codul ATC: J05AF06

#### Mecanism de acțiune

Abacavirul este un INRT. Este un inhibitor potent selectiv al HIV-1 și HIV-2. Abacavirul este metabolizat intracelular pentru a se obține fracțiunea activă, 5' - trifosfat (TF) carbovir. Studiile *in vitro* au demonstrat că mecanismul său de acțiune asupra HIV este reprezentat de blocarea enzimei revers-transcriptază a HIV, eveniment care are ca efect încetarea sintezei catenei ADN și întreruperea ciclului de replicare virală. Activitatea antivirală a abacavirului în culturile celulare nu a avut acțiune antagonistă atunci când a fost asociat cu inhibitorii nucleozidici de revers transcriptază (INRT) didanozină, emtricitabină, lamivudină, stavudină, tenofovir sau zidovudină, non-inhibitorul nucleozidic de revers transcriptază (NINRT) nevirapină sau inhibitorul proteazei (IP) amprenavir.

#### Rezistența

##### *Rezistența in vitro*

*In vitro* s-au selectat izolate ale HIV-1 rezistente la abacavir, care se caracterizează prin modificări genotipic specifice la nivelul regiunii codonilor reverstranscriptazei (RT) (codonii M184V, K65R, L74V și Y115F). *In vitro*, rezistența virală la abacavir se dezvoltă relativ lent, necesitând multiple mutații pentru a atinge o creștere relevantă clinic a  $CI_{50}$  comparativ cu cea observată la virusurile sălbatice.

##### *Rezistența in vivo (Pacienți care nu au urmat tratament anterior)*

Izolatele de la majoritatea pacienților care au prezentat eșec virusologic cu un regim conținând abacavir în studiile clinice pivot au demonstrat fie modificări nelegate de INRT față de momentul inițial (45%), fie numai selecția mutațiilor M184V sau a M184I (45%). Frecvența globală de selectare a M184V sau a M184I a fost mare (54%) și mai puțin frecventă a fost selecția L74V (5%), K65R (1%) și a Y115F (1%). Includerea zidovudinei în regimul de tratament a demonstrat reducerea frecvenței de selectare a L74V și a K65R în prezența abacavir (cu zidovudină: 0/40, fără zidovudină: 15/192, 8%).

Tratament	Abacavir + Combivir <sup>1</sup>	Abacavir + lamivudină + NNRTI	Abacavir + lamivudină + IP (sau IP/ritonavir)	Total
Număr de subiecți	282	1094	909	2285
Număr de eșecuri virusologice	43	90	158	291
Număr de genotipuri în tratament	40 (100%)	51 (100%) <sup>2</sup>	141 (100%)	232 (100%)
K65R	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
L74V	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
Y115F	0	2 (4%)	0	2 (1%)
M184V/I	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
TAMs <sup>3</sup>	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir este o combinație în doză fixă de lamivudină și zidovudină
2. Include trei eșecuri non-virusologice și patru eșecuri virusologice neconfirmate.
3. Numărul de subiecți cu  $\geq 1$  mutații ale analogului de timidină (MAT).

MAT pot fi selectate când analogii de timidină au fost asociați cu abacavir. Într-o meta-analiză a șase studii clinice, MAT nu s-au selectat în cazul regimurilor care conțineau abacavir fără zidovudină (0/127), dar au fost selectate în regimurile conținând abacavir și analogul timidinei, zidovudina (22/86, 26%).

#### *Rezistența in vivo (Pacienți care au urmat un tratament anterior)*

A fost demonstrată o reducere clinic semnificativă a sensibilității la abacavir în izolatele clinice ale pacienților cu replicare virală necontrolată, care au fost tratați anterior cu, și care sunt rezistenți la, alți inhibitori nucleozidici. Într-o meta-analiză a cinci studii clinice în care abacavir a fost adăugat pentru intensificarea tratamentului, din 166 de subiecți, 123 (74%) au avut M184V/I, 50 (30%) au avut T215Y/F, 45 (27%) au avut M41L, 30 (18%) au avut K70R și 25 (15%) au avut D64N. K65R a fost absentă, iar L74V și Y115F au fost mai puțin frecvente ( $\leq 3\%$ ). Modelul regresiei logistice a valorii predictive pentru genotip (ajustat pentru valorile inițiale ale HIV-1 ARN [vARN] plasmatic, numărul de celule CD4+, numărul și durata terapiilor antiretrovirale anterioare), a arătat că prezența a 3 sau mai multe mutații asociate rezistenței la INRT a fost asociată cu un răspuns redus în săptămâna 4 ( $p=0,015$ ) sau a 4 sau mai multe mutații în medie în săptămâna 24 ( $p\leq 0,012$ ). În plus, complexul inserat în poziția 69 sau mutația Q151M, care de obicei se găsește în asociere cu A62V, V75I, F77L și F116Y, determină o creștere a rezistenței la abacavir.

Mutații ale revers transcriptazei la momentul inițial	Săptămâna 4 (n=166)		
	n	Valoarea mediană a modificării ARN <sub>v</sub> (log <sub>10</sub> c/ml)	Procentul pacienților cu <400 copii/ml ARN
Nici una	15	-0,96	40%
Numai M184V	75	-0,74	64%
O singură mutație asociată cu INRT	82	-0,72	65%
Oricare două mutații asociate cu INRT	22	-0,82	32%
Oricare trei mutații asociate cu INRT	19	-0,30	5%
Patru sau mai multe mutații asociate cu INRT	28	-0,07	11%

#### *Rezistența fenotipică și rezistența încrucișată*

Rezistența fenotipică la abacavir necesită prezența mutației M184V cu cel puțin o altă mutație selectivă la abacavir, sau a mutației M184V cu multiple MAT. Rezistența fenotipică încrucișată cu alți INRT asociată doar cu mutația M184V sau M184I este limitată. Zidovudina, didanozina, stavudina și tenofovirul își mențin proprietățile lor antivirale împotriva acestor variante ale HIV-1. Prezența M184V cu K65R determină rezistență încrucișată între abacavir, tenofovir, didanozină și lamivudină iar prezența M184V cu L74V determină rezistență încrucișată între abacavir, didanozină și lamivudină. Prezența M184V cu Y115F determină rezistență încrucișată între abacavir și lamivudină. Abacavirul poate fi utilizat adecvat luând în considerare algoritmi de rezistență recomandați în prezent.

Este puțin probabilă apariția rezistenței încrucișate între abacavir și antiretrovirale din alte clase (de exemplu: IP sau INNRT).

#### Eficacitate și siguranță clinică

Demonstrarea beneficiului administrării Ziagen se bazează în principal pe rezultatele studiilor efectuate la pacienți adulți netratați urmat anterior și în cadrul cărora s-a utilizat un regim de administrare a Ziagen 300 mg de două ori pe zi în asociere cu zidovudină și lamivudină.

*Administrare (a 300 mg) de două ori pe zi:*

#### *Adulți netratați anterior*

La adulții tratați cu abacavir în asociere cu lamivudină și zidovudină, proporția pacienților cu viremie nedetectabilă (< 400 de copii/ml) a fost de aproximativ 70% (analiza în intenție de tratament la 48 de săptămâni) cu o creștere corespunzătoare a numărului celulelor CD4.



Un studiu clinic efectuat la adulți, randomizat, dublu - orb, controlat placebo a comparat asocierea abacavir, lamivudină și zidovudină cu cea alcătuită din indinavir, lamivudină și zidovudină. Din cauza proporției mari a întreruperilor premature (42% din pacienți au întrerupt tratamentul randomizat până în săptămâna 48), nu s-au putut stabili concluzii definitive privind echivalența celor două scheme de tratament după 48 de săptămâni. Deși în ceea ce privește proporția pacienților cu viremie nedetectabilă s-a observat un efect antiviral similar pentru regimurile de tratament care conțin abacavir și cele care conțin indinavir ( $\leq 400$  copii/ml; analiza în intenție de tratament (AIT), 47% comparativ cu 49%; analiza în tratamentul aplicat (ATA), 86% comparativ cu 94%, pentru regimul de tratament cu abacavir și, respectiv, cel cu indinavir), rezultatele finale au fost în favoarea regimului de tratament cu indinavir, în special în cazul grupului de pacienți cu viremie mare ( $> 100000$  copii/ml inițial; AIT, 46% comparativ cu 55%; ATA, 84% comparativ cu 93%, pentru abacavir și, respectiv, indinavir).

În cadrul unui studiu multicentric, dublu orb, controlat (CNA30024), 654 de pacienți infectați cu HIV, netratați anterior cu antiretroviral, au fost randomizați pentru a li se administra fie 300 mg abacavir de două pe zi, fie 300 mg zidovudină de două ori pe zi, ambele în asociere cu 150 mg lamivudină de două ori pe zi și 600 mg efavirenz o dată pe zi. Durata tratamentului dublu orb a fost de cel puțin 48 de săptămâni. În cadrul grupului de intenție de tratament (AIT), 70% din pacienții cărora li s-a administrat abacavir, comparativ cu 69% din pacienții cărora li s-a administrat zidovudină, au obținut în săptămâna 48 un răspuns virusologic al concentrației plasmatice a ARN HIV-1  $\leq 50$  copii/ml (estimare punctuală a diferențelor terapeutice: 0,8, ÎI 95% -6,3, 7,9). În cadrul analizei în tratamentul aplicat, diferențele între cele două brațe de tratament au fost mai evidente (88% din pacienți grupului cărora i s-a administrat abacavir, comparativ cu 95% din pacienți în cel care a primit zidovudină (estimare punctuală a diferențelor terapeutice: -6,8, ÎI 95% -11,8; -1,7). Cu toate acestea, ambele analize au stabilit non-inferioritatea între cele două brațe de tratament.

ACTG5095 a fost un studiu randomizat (1:1:1), dublu orb, placebo-controlat în care au fost incluși 1147 pacienți adulți, infectați HIV-1, netratați anterior cu antiretrovirale, ce a comparat trei regimuri de tratament: zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) versus ZDV/3TC/EFV versus ZDV/3TC/ABC. După o perioadă de urmărire cu mediana de 32 de săptămâni, terapia triplă cu cele trei nucleozide ZDV/3TC/ABC s-a arătat inferioară virusologic comparativ cu celelalte două brațe de tratament indiferent de încărcătura virală inițială (sau 100000 copii/ml) cu 26% dintre pacienții din brațul ZDV/3TC/ABC, 16% din brațul ZDV/3TC/EFV și 13% din brațul cu terapie cvadruplă raportați ca având eșec virusologic (ARN HIV  $> 200$  copii/ml). În săptămâna 48, procentele de subiecți cu ARN HIV  $< 50$  copii/ml au fost: 63%, 80% și 86% pentru brațele de tratament cu ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV și respectiv ZDV/3TC/ABC/EFV. În acest moment, Comisia de monitorizare a datelor privind siguranța (Data Safety Monitoring Board) a luat decizia de stopare a brațului de tratament cu ZDV/3TC/ABC bazându-se pe proporția mare de pacienți cu eșec virusologic. Pacienții aflați în celelalte brațe de tratament au continuat studiul în regimul dublu orb. După o perioadă de urmărire cu mediana de 144 de săptămâni, 25% din subiecții aflați în brațul de tratament ZDV/3TC/ABC/EFV și 26% din cei aflați în brațul de tratament ZDV/3TC/EFV au fost raportați ca având eșec virusologic. Nu a existat nicio diferență semnificativă între timpul scurs până la apariția eșecului virusologic ( $p=0,73$ , log-rank test) între cele două brațe de tratament. În acest studiu, adăugarea de abacavir la regimul ZDV/3TC/EFV nu a îmbunătățit semnificativ eficiența.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Eșec virusologic (ARN HIV $> 200$ copii/ml)	32 săptămâni	26%	16%	13%
	144 săptămâni	-	26%	25%
Succes virusologic (48 săptămâni ARN HIV $< 50$ copii/ml)		63%	80%	86%

- *Adulți tratați anterior*

În cazul adulților care urmaseră o terapie antiretrovirală moderată, asocierea abacavirului în tratamentul antiretroviral asociat a determinat rezultate modeste în ceea ce privește scăderea viremiei (variație mediană 0,44 log<sub>10</sub> copii/ml în săptămâna 16).

În cazul pacienților tratați intensiv cu INRT, eficacitatea abacavirului este foarte scăzută. Nivelul beneficiului avut ca parte a regimului de tratament asociat va depinde de natura și durata terapiei anterioare, în care s-ar fi putut selecta variante HIV-1 cu rezistență încrucișată la abacavir.

*Administrare (a 600 mg) o dată pe zi:*

- *Adulți netratați anterior*

Regimul de administrare o dată pe zi este susținut de un studiu, multicentric, dublu orb, controlat, cu o durată de 48 de săptămâni (CNA30021), care a inclus 770 adulți infectați cu infecție HIV, netratați anterior. Aceștia erau în special pacienți cu infecție HIV asimptomatică – Centrul de Prevenire și Control al bolilor transmisibile (CDC) stadiu A. Ei au fost randomizați pentru a li se administra 600 mg abacavir o dată pe zi sau 300 mg de două ori pe zi, în asociere cu efavirenz și lamivudină administrate o dată pe zi. Pentru ambele scheme de tratament s-a obținut un succes clinic similar (estimare punctuală a diferențelor terapeutice -1,7, Î 95% -8,4, 4,9). Pe baza acestor rezultate poate fi concluzionat cu un interval de încredere de 95% că diferența reală nu este mai mare de 8,4% în favoarea regimului de tratament cu două administrări pe zi. Această posibilă diferență este suficient de mică pentru a stabili ca o concluzie finală faptul că schema de tratament ce conține abacavir administrat o dată pe zi nu este inferioară celei cu două administrări zilnice.

Atât în grupurile de studiu în cadrul cărora s-a efectuat o administrare zilnică, cât și în cele în cadrul cărora s-au efectuat două administrări pe zi a existat o incidență mică, similară în ansamblu (10% și respectiv 8%) a eșecului virusologic (viremie > 50 copii/ml). În eșantionul redus pentru analiza genotipică, a existat tendința generală a unei frecvențe mai mari a mutațiilor asociate utilizării INRT în regimul de administrare o dată pe zi, comparativ cu cel cu două administrări de abacavir pe zi. Din cauza numărului mic de informații obținute în urma acestui studiu, nu au putut fi stabilite concluzii definitive. Datele privind utilizarea pe termen lung (peste 48 de săptămâni) a abacavir în cadrul regimului de administrare de o dată pe zi sunt, în prezent, insuficiente.

- *Adulți tratați anterior*

În cadrul studiului CAL30001, 182 de pacienți tratați anterior și cu eșec virusologic au fost randomizați și li s-a administrat tratament fie cu o asociere în doză fixă (ADF) de abacavir/ lamivudină administrată o dată pe zi, fie cu 300 mg abacavir de două ori pe zi, plus 300 mg lamivudină o dată pe zi, ambele în asociere cu tenofovir și un IP sau un INNRT, pe o durată de 48 de săptămâni. Rezultatele indică faptul că există non-inferioritate între grupul ADF și cel căruia i s-a administrat abacavir de două ori pe zi, pe baza reducerilor similare ale concentrației plasmatice a ARN HIV-1, după cum s-a determinat prin măsurarea ariei medii de sub curbă minus valoarea inițială (AMSCMVI, -1,65 log<sub>10</sub> copii/ml comparativ cu -1,83 log<sub>10</sub> copii/ml, respectiv, Î 95% -0,13, 0,38). Proporțiile pacienților cu ARN HIV-1 < 50 copii/ml (50% comparativ cu 47%) și < 400 copii/ml (54% comparativ cu 57%) au fost, de asemenea, similare în fiecare grup (grup AIT). Cu toate acestea, deoarece în acest studiu au fost incluși numai pacienți tratați anterior cu o terapie antiretrovirală moderată, existând o inegalitate a viremiei inițiale între grupurile de studiu, aceste rezultate trebuie interpretate cu precauție.

În studiul ESS30008, 260 pacienți cu răspuns virusologic obținut în urma unui regim terapeutic de primă linie, alcătuit din 300 mg abacavir, 150 mg lamivudină (ambele administrate de două ori pe zi) și un IP sau un INNRT, au fost randomizați să continue acest regim de tratament sau să-l înlocuiască cu abacavir/lamivudină ADF plus IP sau INNRT, timp de 48 de săptămâni. Rezultatele indică faptul că grupul ADF a obținut un răspuns virusologic similar (echivalent) cu cel obținut de grupul în care s-a administrat abacavir plus lamivudină, pe baza proporțiilor subiecților cu o concentrație plasmatică a ARN HIV-1 < 50 de copii/ml (90% și, respectiv, 85%, Î 95% -2,7, 13,5).

*Informații suplimentare:*

Nu s-a evaluat încă pe deplin profilul de siguranță și eficacitate a utilizării Ziagen în diferite regimuri de tratament ce includ asocieri medicamentoase (în special în combinație cu INNRT).

Abacavirul trece în lichidul cefalorahidian (LCR) (vezi pct. 5.2) și s-a demonstrat că determină scăderea concentrației ARN HIV-1 la acest nivel. Cu toate acestea, nu s-a observat vreun efect asupra performanțelor neuropsihice când a fost administrat pacienților cu complexul demenței din cadrul SIDA.

#### *Copii și adolescenți:*

În cadrul unui studiu randomizat, multicentric, controlat în care au fost incluși pacienți copii și adolescenți, infectați HIV, a fost realizată o comparație randomizată a schemei de tratament între administrarea de abacavir și lamivudină o dată pe zi comparativ cu de două ori pe zi. În studiul ARROW (COL105677) au fost înrolați 1206 pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 17 ani care au primit doze conform recomandărilor dozare – greutate din ghidurile de tratament recomandate de Organizația Mondială a Sănătății (Terapia antiretrovirală a infecției cu HIV la copii și sugari, 2006). După 36 de săptămâni de tratament cu schema de tratament incluzând abacavir și lamivudină administrat de două ori pe zi, 669 subiecți eligibili au fost randomizați fie să continue cu administrarea dozei de abacavir și lamivudină de două ori pe zi fie pentru a trece la administrarea dozei o dată pe zi timp de cel puțin 96 de săptămâni. De menționat că la acest studiu nu sunt disponibile date clinice pentru copii cu vârsta mai mică de un an. Rezultatele sunt cuprinse în tabelul de mai jos:

#### **Răspunsul virologic bazat pe nivelul plasmatic HIV-1 ARN mai mic de 80 copii/ml la Săptămâna 48 și la Săptămâna 96 în regim de administrare de o dată pe zi comparativ cu o administrare de două ori pe zi abacavir + lamivudină în studiul ARROW (analiză observațională)**

	<b>De două ori pe zi N (%)</b>	<b>O dată pe zi N (%)</b>
<b>Săptămâna 0 (După ≥36 Săptămâni de Tratament)</b>		
Nivel plasmatic HIV-1 ARN <80 c/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Diferența de risc (o dată - de două ori pe zi)	-4,8% (ÎI95% -11,5% până la +1,9%), p=0,16	
<b>Săptămâna 48</b>		
Nivel plasmatic HIV-1 ARN <80 c/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Diferența de risc (o dată - de două ori pe zi)	-1,6% (ÎI95% -8,4% până la +5,2%), p=0,65	
<b>Săptămâna 96</b>		
Nivel plasmatic HIV-1 ARN <80 c/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Diferența de risc (o dată - de două ori pe zi)	-2,3% (ÎI95% -9,3% până la +4,7%), p=0,52	

Potrivit pragului pre-specificat de non-inferioritate de -12% a fost demonstrată non-inferioritatea grupului căruia i s-a administrat abacavir + lamivudină o dată pe zi și cel căruia i s-a administrat abacavir + lamivudină de două ori pe zi, pentru criteriul principal final de evaluare a eficacității încărcătură virală <80 c/ml la săptămâna 48, cât și la săptămâna 96 (criteriu secundar), precum și pentru toate celelalte praguri testate (<200c/ml, <400c/ml, <1000c/ml), toate încadrându-se în aceasta marjă de non-inferioritate. Analizele subgrupului testat pentru heterogenitatea administrării o dată pe zi comparativ administrarea de două ori pe zi nu au demonstrat diferențe semnificative în funcție de sex, vârstă sau încărcătura virală la randomizare. Concluziile sprijină non-inferioritatea indiferent de metoda de analiză.

În cadrul unui studiu separat, deschis, efectuat pentru a compara diferite asocieri de INRT (cu sau fără administrare în regim orb a nelfinavirului) la copii, o proporție mai mare dintre cei tratați cu abacavir și lamivudină (71%) sau abacavir și zidovudină (60%) a prezentat la săptămâna 48 o concentrație plasmatică a ARN HIV-1  $\leq 400$  copii/ml, comparativ cu cei tratați cu lamivudină și zidovudină (47%) [ $p = 0,09$ , analiza privind intenția de tratament]. În mod similar, proporții mai mari de copii tratați cu asocieri medicamentoase care conțin abacavir au prezentat la săptămâna 48 o concentrație plasmatică a ARN HIV-1  $\leq 50$  copii/ml (53%, 42% și, respectiv, 28%,  $p = 0,07$ ).

În cadrul unui studiu de farmacocinetică (PENTA 15), patru subiecți cu vârsta mai mică de 12 luni, controlați virologic, care primeau abacavir și lamivudină soluție orală de două ori pe zi au schimbat schema de tratament la o dată pe zi. La săptămâna 48 trei subiecți au avut încărcătura virală nedetectabilă și unul a avut ARN – HIV de 900 copii/ml. Nu au fost observate probleme de siguranță la acești subiecți.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Abacavir este rapid și bine absorbit după administrarea orală. La adulți, biodisponibilitatea absolută a abacavir administrat oral este de aproximativ 83%. După administrarea orală, timpul mediu ( $T_{max}$ ) pentru atingerea concentrației plasmatice maxime a abacavirului este de aproximativ 1,5 ore pentru forma farmaceutică de comprimat și de aproximativ 1 oră pentru forma farmaceutică de soluție.

Nu există diferențe între ASC observată în cazul utilizării comprimatelor și cea observată în cazul utilizării soluției. La doze terapeutice de 300 mg de două ori pe zi,  $C_{max}$  și  $C_{min}$  medie (coeficient de variație) la starea de echilibru ale abacavirului sunt de aproximativ 3  $\mu\text{g/ml}$  (30%) și 0,01  $\mu\text{g/ml}$  (99%), respectiv. Pentru un interval de administrare de 12 ore, ASC medie (CV) a fost 6,02  $\mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$  (29%), echivalentă cu ASC zilnică de aproximativ 12,0  $\mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$ . Valoarea  $C_{max}$  pentru soluția orală este ușor mai mare decât cea pentru comprimate. După administrarea unei doze de 600 mg abacavir comprimate,  $C_{max}$  medie (CV) a abacavirului a fost aproximativ 4,26  $\mu\text{g/ml}$  (28%) și  $ASC_{\infty}$  medie (CV) a fost 11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$  (21%).

Alimentele au întârziat absorbția și au scăzut  $C_{max}$ , însă nu au afectat concentrațiile plasmatice totale (ASC). De aceea, Ziagen poate fi administrat cu sau fără alimente.

### Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul aparent de distribuție a fost de aproximativ 0,8 l/kg, indicând faptul că abacavir pătrunde liber în țesuturi.

Studiile efectuate la pacienți infectați cu HIV au demonstrat o bună distribuție a abacavir în lichidul cefalorahidian (LCR), cu un raport între ASC din LCR și cea plasmatică cuprins între 30 și 44%. Valorile observate ale concentrațiilor maxime sunt de 9 ori mai mari decât  $CI_{50}$  a abacavir de 0,08  $\mu\text{g/ml}$  sau 0,26  $\mu\text{M}$  când abacavir se administrează în doză de 600 mg de două ori pe zi.

Studiile *in vitro* privind legarea de proteinele plasmatice demonstrează faptul că, la concentrații terapeutice, abacavir se leagă doar într-o proporție mică spre moderată (~49%) de proteinele plasmatice umane. Aceasta indică o probabilitate redusă de interacțiune cu alte medicamente prin competiție pentru locurile de legare de proteinele plasmatice.

### Metabolizare

Abacavirul este metabolizat în primul rând la nivel hepatic, aproximativ 2% din doza administrată fiind excretată pe cale renală, sub formă nemodificată. La om, principalele căi de metabolism sunt cele prin intermediul alcooldehidrogenazei și al glucuronidării, pentru a produce acid 5' - carboxilic și 5' - glucuronid, formă sub care se elimină aproximativ 66% din doza administrată. Producții de metabolizare sunt excretați în urină.

## Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică mediu al abacavirului este de aproximativ 1,5 ore. După administrări orale a doze multiple de 300 mg abacavir de două ori pe zi, nu se înregistrează o acumulare semnificativă a medicamentului. Eliminarea abacavir se realizează prin metabolizare hepatică și excreție ulterioară a produșilor de metabolizare, îndeosebi în urină. Metaboliții și forma nemodificată a abacavirului care se găsesc în urină reprezintă aproximativ 83% din doza de abacavir administrată. Restul se elimină în materiile fecale.

## Farmacocinetica intracelulară

În cadrul unui studiu ce a inclus 20 de pacienți cu infecție HIV cărora li s-a administrat 300 mg abacavir de două ori pe zi, având administrată doar o singură doză de 300 mg înainte de încheierea perioadei de studiu de 24 de ore, media geometrică a timpului de înjumătățire intracelular terminal al carbovirului-TP a fost, la starea de echilibru, de 20,6 ore, în comparație cu media geometrică a timpului de înjumătățire plasmatică a abacavirului, care a fost de 2,6 ore în acest studiu. În cadrul unui studiu încrucișat care a inclus 27 de pacienți cu infecție HIV, expunerea intracelulară la carbovir-TP a fost mai mare în cazul schemei de tratament cu 600 mg de abacavir administrat o dată pe zi ( $ASC_{24,ss} + 32\%$ ,  $C_{max24,ss} + 99\%$  și  $C_{min} + 18\%$ ), comparativ cu schema de tratament cu 300 mg abacavir, administrat de două ori pe zi. Aceste date susțin administrarea abacavir 600 mg o dată pe zi pentru tratarea pacienților infectați cu HIV. În plus, eficacitatea și siguranța administrării abacavir o dată pe zi a fost demonstrată în cadrul unui studiu clinic pivot (CNA30021 – vezi pct. 5.1 „Experiență clinică”).

## Grupe speciale de pacienți

### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Abacavirul este metabolizat în principal la nivel hepatic. Farmacocinetica abacavirului a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6), cărora li s-a administrat o doză unică de 600 mg: valoarea mediană (intervalul) a ASC a fost de 24.1 (între 10.4 și 54.8) ug./h/ml. Rezultatele au arătat că a existat o creștere medie (Î 90%) de 1,89 ori [1,32; 2,70] a ASC pentru abacavir și o creștere de 1,58 ori [1,22; 2,04] a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, nu se poate face o recomandare fermă pentru ajustarea dozei, având în vedere variabilitatea mare a expunerii la abacavir. Nu se recomandă administrarea abacavir la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

### *Pacienți cu insuficiență renală*

Abacavir este metabolizat în primul rând la nivel hepatic, aproximativ 2% din doza de abacavir fiind excretată în urină sub formă nemodificată. Farmacocinetica abacavirului la pacienții cu boală renală în stadiu terminal este similară celei observate la pacienții cu funcție renală normală. De aceea, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală. Pe baza experienței limitate, administrarea Ziagen trebuie evitată în cazul pacienților cu boală renală în stadiu terminal.

### *Copii și adolescenți*

Conform studiilor clinice efectuate la copii, abacavirul este rapid și bine absorbit după administrarea soluției orale și a comprimatelor administrate la copii. Expunerea abacavirului în plasmă s-a dovedit a fi aceeași pentru ambele forme când se administrează aceeași doză. Copii care au primit abacavir soluție orală conform schemei de administrare recomandată au atins concentrații plasmatice similare celor de la adulți. Copiii cărora li s-au administrat comprimate orale de abacavir conform schemei de dozare recomandată obțin un nivel al abacavirului plasmatic mai mare decât la copiii care au primit soluție orală, deoarece dozele în mg/kg administrate în cazul comprimatelor sunt mai mari decât în cazul soluției.

Nu există date suficiente pentru a se recomanda utilizarea Ziagen la copiii cu vârstă mai mică de trei luni. Datele limitate disponibile indică faptul că o doză de soluție orală de 2 mg/kg administrată nou-născuților cu vârstă sub 30 de zile asigură ASC similare sau mai mari decât cele obținute prin administrarea dozei de 8 mg/kg soluție orală la copiii mai mari.

Datele farmacocinetice au fost obținute din 3 studii farmacocinetice (PENTA 13, PENTA 15 și substudiul ARROW PK) în care au fost înrolați copii cu vârsta mai mică de 12 ani. Rezultatele sunt prezentate în tabelul de mai jos.

**Rezumatul nivelului plasmatic al Abacavirului ASC (0-24) (μg.h/ml) la echilibru și statistici comparative pentru administrarea orală o dată și de două ori pe zi, în cadrul studiilor**

Studiu	Grupul de vârstă	Abacavir 16 mg/kg administrare o dată pe zi MediA geometrică (Î 95%)	Abacavir 8 mg/kg administrare de două ori pe zi MediA geometrică (Î 95%)	Comparație O doză vs două doze pe zi Rata medie GLS (Î 90%)
ARROW PK Substudiu Partea I	3 - 12 ani (N=36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89, 1,08)
PENTA 13	2 - 12 ani (N=14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	3 - 36 luni (N=18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

În cadrul studiului PENTA 15, la cei patru subiecți cu vârsta sub 12 luni care trec de la schema de tratament de două ori pe zi la schema de tratament de o dată pe zi (vezi pct. 5.1) media geometrică plasmatică a abacavirului ASC (0-24) (Î 95%) este de 15,9 (8,86, 28,5) μg.h/ml în administrare o dată pe zi și 12,7 (6,52, 24,6) μg.h/ml în administrare de două ori pe zi.

*Vârșnici*

Nu s-a studiat farmacocinetica abacavirului la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

**5.3 Date preclinice de siguranță**

În testele bacteriene, nu s-a demonstrat că abacavirul determină un efect mutagen, dar *in vitro* s-a dovedit activ în testul aberațiilor cromozomiale la limfocite, testul limfomului la șoarece, iar *in vivo*, în testul micronucleilor. Aceste observații sunt în concordanță cu activitatea cunoscută a altor analogi nucleozidici. Rezultatele indică faptul că la concentrațiile mari utilizate în cadrul testelor, abacavir are un potențial scăzut de generare a defectelor cromozomiale, atât *in vitro*, cât și *in vivo*.

Studiile de carcinogenitate, care s-a administrat oral abacavir la șoareci și șobolani, au evidențiat o creștere a incidenței tumorilor maligne și benigne. La ambele specii, tumorile maligne s-au dezvoltat la nivelul glandului prepuțial al masculilor și glandului clitoridian al femelelor, iar la șobolani la nivelul glandei tiroide a masculilor și la nivel hepatic, al vezicii urinare, al ganglionilor limfatici și subcutanat la femele.

Majoritatea acestor tumori au apărut în urma administrării dozelor maxime de abacavir, de 330 mg/kg și zi la șoareci și 600 mg/kg și zi la șobolani. Excepția a fost reprezentată de tumorile glandului prepuțial, care au apărut la șoareci în urma administrării dozei de 110 mg/kg. Expunerea sistemică a șoarecilor și șobolanilor care nu a determinat efectele a fost de 3 și respectiv 7 ori mai mare decât expunerea sistemică la om în timpul tratamentului. Deși potențialul carcinogen la oameni este

necunoscut, aceste date sugerează faptul că posibilul beneficiu clinic depășește riscul carcinogenic la om.

În cursul studiilor toxicologice non-clinice, s-a observat că tratamentul cu abacavir determină creșterea greutateii ficatului la șobolani și maimuțe. Nu este cunoscută relevanța clinică a acestei observații. Nu există dovezi obținute în urma studiilor clinice care să ateste faptul că abacavir este hepatotoxic. În plus, nu s-a observat la oameni autoinducția metabolizării abacavirului sau inducția metabolizării hepatice a altor medicamente.

În urma administrării abacavir timp de doi ani, s-a observat o ușoară degenerare a miocardului la șoareci și șobolani. Expunerile sistemice au fost de 7 până la 24 de ori mai mari decât expunerile sistemice preconizate la om. Relevanța clinică a acestei observații nu a fost încă determinată.

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere, s-a observat embrio- și fetotoxicitate la șobolani, dar nu și la iepuri. Aceste observații au inclus diminuarea greutateii fetale, edeme ale fătului, creșterea numărului de anomalii/malformații scheletice, moarte intrauterină precoce și pui născuți morți. Datorită acestei toxicități embrio-fetale, nu s-au putut stabilite concluzii privind potențialul teratogen al abacavirului.

Un studiu privind fertilitatea, efectuat la șobolani, a evidențiat faptul că abacavirul nu are niciun efect asupra fertilității masculilor sau femelelor de șobolan.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Sorbitol 70% (E420)

Zaharină sodică

Citrat de sodiu

Acid citric anhidru

Parahidroxibenzoat de metil (E218)

Parahidroxibenzoat de propil (E216)

Propilenglicol (E1520)

Maltodextrină

Acid lactic

Triacetat de gliceril

Arome sintetice de căpșuni și banană

Apă purificată și hidroxid de sodiu și/sau acid clorhidric pentru ajustarea pH-ului.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

După prima deschidere a flaconului: 2 luni

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Ziagen soluție orală este disponibil în flacoane de polietilenă de înaltă densitate, prevăzute cu sistem de închidere securizat pentru copii, care conțin 240 ml soluție orală.

Cutia conține de asemenea, un adaptor de seringă din polietilenă și o seringă dozatoare pentru administrare orală, de 10 ml, compusă dintr-un cilindru de polietilenă (cu gradații în ml) și un piston de polietilenă.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Adaptorul din plastic și seringă pentru administrare orală sunt puse la dispoziție pentru măsurarea exactă a dozei prescrise de soluție orală. Adaptorul se atașează la nivelul gâtului sticlei, iar seringă se atașează la acesta. Se întoarce sticla și se extrage volumul adecvat. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/99/112/002

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 8 iulie 1999

Data ultimei reînnoiri: 21 martie 2014

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>



## **ANEXA II**

- A. FABRICAȚUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

### **Comprimate filmate**

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

### **Soluția orală**

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web European privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în Modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și în orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă depunerea RPAS-ului coincide cu actualizarea PMR-ului, acestea pot fi depuse în același timp.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE - COMPRIMATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ziagen 300 mg comprimate filmate

Abacavir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 300 mg abacavir (sub formă de sulfat)

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 comprimate filmate cu linie mediană

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**Desprindeți Cardul de Avertizare inclus în cutie; conține informații importante privind siguranța.**

AVERTISMENT! În cazul apariției oricărui simptom care sugerează o reacție de hipersensibilitate, adresați-vă IMEDIAT medicului dumneavoastră.

“Desprinde aici” (cu Cardul de Avertizare atașat)

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/99/112/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ziagen 300 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC: {număr}  
SN: {număr}  
NN: {număr}

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**TEXTUL DE PE FOLIA BLISTERULUI CU COMPRIMATE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ziagen 300 mg comprimate

Abacavir

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ViiV Healthcare BV

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**



## TEXTUL CARDULUI DE AVERTIZARE

### FATA 1

**IMPORTANT - CARD DE AVERTIZARE**  
**ZIAGEN (abacavir) comprimate**  
**Purtați în permanență acest card asupra**  
**dumneavoastră**

Deoarece Ziagen conține abacavir, unii pacienții care iau Ziagen pot face o reacție de hipersensibilitate (reacție alergică gravă) care **poate pune în pericol viața** dacă tratamentul cu Ziagen este continuat.

**ADRESAȚI-VĂ IMEDIAT MEDICULUI DUMNEAVOASTRĂ pentru recomandări referitoare la întreruperea tratamentului cu Ziagen dacă:**

- 1) **aveți o erupție pe piele SAU**
- 2) **aveți unul sau mai multe simptome din cel puțin DOUĂ dintre următoarele grupe**
  - febră
  - scurtarea respirației, durere în gât sau tuse
  - greață, vărsături, diaree sau dureri abdominale
  - oboseală severă, dureri musculare sau stare generală de rău

Dacă ați întrerupt tratamentul cu Ziagen din cauza acestei reacții, **NU TREBUIE SĂ MAI LUAȚI NICIODATĂ** Ziagen sau un alt medicament care conține abacavir (de exemplu, Kivexa, Trizivir sau Triumeq), deoarece **în decurs de câteva ore** se poate produce o scădere a tensiunii arteriale, care vă pune viața în pericol, sau deces.

(citește pe verso)

### FATA 2

În cazul în care considerați că aveți o reacție de hipersensibilitate la Ziagen, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră. Notați mai jos datele de contact ale medicului dumneavoastră:

Medic: ..... Tel: .....

**Dacă medicul dumneavoastră nu poate fi contactat, trebuie să căutați de urgență ajutor medical în altă parte (de exemplu, la camera de gardă a celui mai apropiat spital).**

Pentru informații generale referitoare la Ziagen, contactați GlaxoSmithKline .... Tel ..... (se vor introduce aici denumirea reprezentantului local al companiei și numărul de telefon al acestuia).

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE - SOLUȚIE ORALĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ziagen 20 mg/ml soluție orală  
Abacavir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare ml soluție orală conține 20 mg abacavir (sub formă de sulfat)

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține printre altele: sorbitol (340 mg/ml, E420), parahidroxibenzoat de metil (E218) și parahidroxibenzoat de propil (E216). Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

240 ml soluție orală

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**Desprindeți Cardul de Avertizare inclus în cutie; conține informații importante privind siguranța în administrare.**

AVERTISMENT! În cazul apariției oricărui simptom care sugerează o reacție de hipersensibilitate, adresați-vă IMEDIAT medicului dumneavoastră.

“Desprinde aici” (cu Cardul de Avertizare atașat)

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se arunca la două luni după prima deschidere.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/99/112/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ziagen 20mg/ml

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC: {număr}  
SN: {număr}  
NN: {număr}

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA FLACONULUI - SOLUȚIE ORALĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ziagen 20 mg/ml soluție orală  
Abacavir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare ml soluție orală conține 20 mg abacavir (sub formă de sulfat)

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține printre altele: sorbitol (340 mg/ml, E420), parahidroxibenzoat de metil (E218) și parahidroxibenzoat de propil (E216). Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

240 ml soluție orală

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se arunca la două luni după prima deschidere.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/99/112/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

## TEXTUL CARDULUI DE AVERTIZARE

### FATA 1

**IMPORTANT - CARD DE AVERTIZARE**  
**ZIAGEN (abacavir) soluție orală**  
**Purtați în permanență acest card asupra**  
**dumneavoastră**

Deoarece Ziagen conține abacavir, unii pacienții care iau Ziagen pot face o reacție de hipersensibilitate (reacție alergică severă) care **poate pune în pericol viața** dacă tratamentul cu Ziagen este continuat.

**ADRESAȚI-VĂ IMEDIAT MEDICULUI DUMNEAVOASTRĂ pentru a-i cere sfatul asupra întreruperii tratamentului cu Ziagen dacă:**

- 1) **aveți o erupție pe piele SAU**
- 2) **aveți unul sau mai multe simptome din cel puțin DOUĂ dintre următoarele grupe**
  - febră
  - senzație de lipsă de aer, durere în gât sau tuse
  - greață, vărsături, diaree sau dureri abdominale
  - oboseală severă, dureri musculare sau stare generală de rău

Dacă ați întrerupt tratamentul cu Ziagen datorită acestei reacții, **NU TREBUIE SĂ MAI LUAȚI NICIODATĂ** Ziagen sau un alt medicament care conține abacavir (de exemplu, Kivexa, Trizivir sau Triumeq), deoarece **în decurs de câteva ore** se poate produce o scădere a tensiunii arteriale, care vă pune viața în pericol, sau deces.

**(citește pe verso)**

### FATA 2

În cazul în care considerați că aveți o reacție de hipersensibilitate la Ziagen, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră. Notați mai jos informațiile de contact ale medicului dumneavoastră:

Medic: ..... Tel: .....

**Dacă medicul dumneavoastră nu poate fi contactat, trebuie să căutați de urgență ajutor medical în altă parte (de exemplu, la camera de gardă a celui mai apropiat spital).**

Pentru informații generale referitoare la Ziagen, contactați ..... Tel ..... (se vor introduce aici denumirea reprezentantului local al companiei și numărul de telefon al acestuia).

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Ziagen 300 mg comprimate filmate Abacavir

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct 4.

#### **IMPORTANT - Reacții de hipersensibilitate**

**Ziagen conține abacavir** (care este de asemenea o substanță activă în medicamente, cum sunt **Kivexa, Triumeq și Trizivir**). Unii oameni care iau abacavir pot dezvolta o **reacție de hipersensibilitate** (o reacție alergică gravă), care poate pune viața în pericol dacă continuă să ia medicamente care conțin abacavir.

**Trebuie să citiți cu atenție toate informațiile menționate la punctul „Reacții de hipersensibilitate” de la pct. 4.**

Cutia de Ziagen conține un **Card de Avertizare**, pentru a vă reaminti dumneavoastră și personalului medical despre reacția de hipersensibilitate la abacavir. **Desprindeți acest card și păstrați-l asupra dumneavoastră tot timpul.**

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Ziagen și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ziagen
3. Cum să luați Ziagen
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ziagen
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Ziagen și pentru ce se utilizează**

**Ziagen se utilizează pentru tratamentul infecției cu HIV (virusul imunodeficienței umane).**

Ziagen conține substanța activă abacavir. Abacavir aparține unei clase de medicamente antiretrovirale, numite *inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei (INRT)*.

Ziagen nu vindecă complet infecția cu HIV; medicamentul reduce încărcătura virală cu HIV și o menține la nivel scăzut. De asemenea, crește numărul de celule CD4 din sânge. Celulele CD4 reprezintă un tip de globule albe din sânge care au un rol important ajutând organismul dumneavoastră să lupte împotriva infecțiilor.

Răspunsul la tratamentul cu Ziagen este diferit de la un pacient la altul. Medicul dumneavoastră va urmări eficacitatea tratamentului.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ziagen**



### **Nu luați Ziagen:**

- dacă sunteți **alergic** (*hipersensibil*) la abacavir (sau la oricare alt medicament care conține abacavir – de exemplu **Trizivir**, **Triumeq** sau **Kivexa**) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)

**Citiți cu atenție toate informațiile despre reacțiile de hipersensibilitate de la pct. 4.**

**Spuneți medicului dumneavoastră** dacă această situație este valabilă în cazul dumneavoastră.

### **Aveți grijă deosebită când utilizați Ziagen**

Unii dintre pacienții care iau Ziagen sunt mai expuși riscului de apariție a reacțiilor adverse. Trebuie să fiți avizați asupra riscurilor suplimentare:

- dacă aveți **o afecțiune moderată sau severă la nivelul ficatului**
- dacă ați avut vreodată **afecțiuni la nivelul ficatului**, incluzând hepatită B sau C
- dacă sunteți **obez** (în special dacă sunteți femeie)
- dacă aveți **probleme grave la rinichi**

**Spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre cele enumerate mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră.** În timpul tratamentului, poate fi necesară efectuarea unor teste suplimentare, incluzând analize ale sângelui. **Vezi pct. 4 pentru informații suplimentare.**

### Reacții de hipersensibilitate la abacavir

Chiar și pacienții care nu au prezentă gena HLA-B\*5701 pot dezvolta o **reacție de hipersensibilitate** (o reacție alergică gravă).

**Citiți cu atenție toate informațiile despre reacțiile de hipersensibilitate de la pct. 4 din acest prospect.**

### Risc de infarct miocardic

Nu se poate exclude posibilitatea ca abacavirul să crească riscul producerii unui infarct miocardic.

**Spuneți medicului dumneavoastră** dacă aveți probleme la nivelul inimii, fumați, sau aveți alte boli care vă pot crește riscul de apariție a unei afecțiuni la nivelul inimii, cum este hipertensiunea arterială, sau dacă aveți diabet zaharat. Nu întrerupeți administrarea Ziagen decât la indicația medicului dumneavoastră.

### Alte simptome importante

La unii dintre pacienții tratați cu medicamente împotriva infecției cu HIV, pot să apară alte afecțiuni, care pot fi grave. Trebuie să fiți informat asupra semnelor și simptomelor importante care pot să apară în timp ce luați Ziagen.

**Citiți informațiile de la punctul „Alte reacții adverse posibile ale terapiei combinate a infecției cu HIV” în secțiunea 4 a acestui prospect.**

### **Alte medicamente și Ziagen**

**Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați orice alte medicamente** sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv medicamente pe bază de plante sau dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Amintiți-vă să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă începeți administrarea unui medicament nou în timp ce luați Ziagen.

### **Unele medicamente interacționează cu Ziagen**

Acestea includ:

- **fenitoină**, pentru tratamentul **epilepsiei**  
**Spuneți medicului dumneavoastră** dacă luați fenitoină. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze în timpul tratamentului cu Ziagen.
- **metadonă**, utilizată ca **substituent pentru heroină**. Abacavirul crește rata eliminării metadonei din organismul dumneavoastră. Dacă luați metadonă, veți fi monitorizați pentru observarea eventualelor simptome ale sindromului de întrerupere. Poate fi necesară modificarea dozei

dumneavoastră de metadonă.

**Spuneți medicului dumneavoastră** dacă luați metadonă.

- **riociguat**, pentru tratarea **tensiunii arteriale mari în vasele de sânge** (arterele pulmonare) care transportă sânge de la inimă la plămâni. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă reducă doza de riociguat, deoarece abacavirul poate crește concentrația din sânge a riociguatului.

### **Sarcina**

**Nu se recomandă utilizarea Ziagen în timpul sarcinii.** Ziagen și medicamentele similare pot provoca reacții adverse fătului.

Dacă ați luat Ziagen în timpul sarcinii, medicul dumneavoastră vă poate solicita efectuarea periodică de analize de sânge și alte teste diagnostice pentru monitorizarea dezvoltării copilului dumneavoastră. La copiii ai căror mame au luat INRT în timpul sarcinii, beneficiul protecției împotriva HIV a fost mai mare decât riscul de a prezenta reacții adverse.

### **Alăptarea**

Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV, deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern. Cantități mici din ingredientele Ziagen pot trece în laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu** medicul dumneavoastră **cât mai curând posibil**.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

**Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje**, decât dacă vă simțiți bine.

### **Informații importante despre unele dintre celelalte componente ale comprimatelor de Ziagen.**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic "nu conține sodiu".

## **3. Cum să luați Ziagen**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Înghițiți comprimatul întreg, cu apă. Ziagen poate fi luat cu sau fără alimente.

Dacă nu puteți înghiți comprimatul(e), puteți să îl(le) sfărâmați și să îl(le) amestecați cu o cantitate mică de alimente sau lichid și să luați întreaga doză imediat.

### **Luați periodic legătura cu medicul dumneavoastră**

Ziagen ajută la controlul bolii dumneavoastră. Trebuie să îl luați zilnic pentru a opri agravarea afecțiunii dumneavoastră. Este posibil să dezvoltați alte infecții sau boli, legate de infecția cu HIV.

**Rămâneți în legătură cu medicul dumneavoastră și nu opriți administrarea Ziagen** fără avizul medicului dumneavoastră.

### **Doza pe care trebuie să o luați**

#### **Adulți, adolescenți și copii cu greutatea de cel puțin 25 kg**

**Doza zilnică uzuală de Ziagen este de 600 mg.** Aceasta poate fi administrată, fie câte un comprimat de 300 mg, de două ori pe zi, fie câte două comprimate de 300 mg, o dată pe zi.

#### **Copiii începând cu vârsta de un an și cu greutatea mai mică de 25 kg**

Doza administrată depinde de greutatea corporală a copilului. Doza recomandată este:

- **Copii cu greutatea de cel puțin 20 kg și mai mică de 25 kg:** Doza obișnuită de Ziagen este de

450 mg pe zi. Aceasta poate fi administrată fie 150 mg (jumătate de comprimat) administrat dimineața și 300 mg (un comprimat întreg) administrat seara sau 450 mg (un comprimat și jumătate) administrat o dată pe zi așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră.

- **Copii cu greutatea de cel puțin 14 kg și mai mică de 20 kg:** Doza obișnuită de Ziagen este de 300 mg pe zi. Aceasta poate fi administrată fie 150 mg (jumătate de comprimat) administrat de două ori pe zi, sau 300 mg (un comprimat întreg) administrat o dată pe zi așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră.

Comprimatul poate fi divizat în două doze egale.

Pentru tratamentul copiilor cu vârsta peste 3 luni și greutatea sub 14 kg și pacienților care necesită o reducere a dozei uzuale sau pentru pacienții care nu pot să ia comprimate, este, de asemenea, disponibilă o soluție orală (20 mg abacavir/ml).

### **Dacă luați mai mult decât trebuie din Ziagen**

Este puțin probabil ca administrarea accidentală a unei cantități mai mari de Ziagen să determine probleme grave. Dacă luați prea mult Ziagen, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului sau adresați-vă unității de primiri urgențe a celui mai apropiat spital pentru recomandări ulterioare.

### **Dacă uitați să luați Ziagen**

Dacă uitați să luați o doză din medicamentul dumneavoastră, luați-o imediat ce vă aduceți aminte. Continuați apoi tratamentul ca înainte. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Este important să luați Ziagen în mod regulat, pentru că administrarea neregulată poate crește riscul de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate.

### **Dacă încetați să luați Ziagen**

Dacă ați încetat să luați Ziagen, indiferent de motiv, în special dacă dumneavoastră considerați că au apărut reacții adverse sau din cauză că aveți alte boli:

**Trebuie ca, înainte de a reîncepe tratamentul, să vă adresați medicului dumneavoastră.**

Medicul dumneavoastră va verifica dacă simptomele pe care le aveți se datorează unei reacții de hipersensibilitate. Dacă medicul dumneavoastră consideră că acesta ar putea fi motivul, **vi se va spune să nu mai luați niciodată Ziagen sau oricare alt medicament care conține abacavir (de exemplu, Triumeq, Trizivir sau Kivexa).** Este important să urmați acest sfat.

Dacă medicul dumneavoastră vă va recomanda să reîncepeți tratamentul cu Ziagen, este posibil să vi se ceară să luați prima doză într-un cadru în care se poate acorda, la nevoie, asistență medicală de urgență.

## **4. Reacții adverse posibile**

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutatei corporale, a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatică, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În timpul tratamentului infecției cu HIV, poate fi dificil de stabilit dacă un simptom reprezintă o reacție adversă a tratamentului cu Ziagen sau este determinat de alte medicamente pe care le luați sau reprezintă un simptom al infecției cu HIV. **Din acest motiv, este foarte important să informați medicul dumneavoastră referitor la orice modificări ale stării dumneavoastră de sănătate.**

Chiar și pacienții care nu au gena HLA-B\*5701 pot dezvolta o reacție de hipersensibilitate (o reacție alergică gravă), reacție descrisă în acest prospect în cadrul chenarului la „Reacții de hipersensibilitate”.

**Este important să citiți și să înțelegeți informațiile despre această reacție gravă.**

**Pe lângă reacțiile enumerate mai jos pentru Ziagen**, pot să apară și alte afecțiuni în timpul terapiei combinate din cadrul infecției cu HIV.

Este important să citiți informațiile ulterioare de la acest pct. de la „Alte posibile reacții adverse ale terapiei combinate din cadrul infecției cu HIV”.

#### **Reacții de hipersensibilitate**

**Ziagen** conține **abacavir** (care este, de asemenea, substanța activă din componența **Trizivir**, **Triumeq** și **Kivexa**).

Abacavir poate cauza o reacție alergică gravă numită reacție de hipersensibilitate.

Aceste reacții de hipersensibilitate au fost mai des întâlnite la persoane care iau medicamente care conțin abacavir.

#### **Cine poate dezvolta aceste reacții adverse?**

Oricine ia Ziagen poate avea o reacție de hipersensibilitate la abacavir, care poate pune în pericol viața dacă este continuată administrarea Ziagen.

Există un risc mai mare de a dezvolta o astfel de reacție de hipersensibilitate la abacavir, dacă aveți o genă numită **HLA-B\*5701** (dar puteți dezvolta această reacție și în absența acestei gene). Trebuie să fiți testat pentru prezența acestei gene înainte de a vă fi prescris Ziagen. **Dacă știți că aveți această genă, spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Ziagen.**

Aproximativ 3 până la 4 pacienți din 100 tratați cu abacavir în cadrul unui studiu clinic, care nu aveau prezentă gena HLA-B\*5701, au dezvoltat o reacție de hipersensibilitate.

#### **Care sunt simptomele?**

Cele mai frecvente simptome sunt:

- **febră** (temperatură mare) și **erupție pe piele**.

Alte simptome frecvente sunt:

- **greață** (senzație de rău), **vărsături** (stare de rău), **diaree** sau **durere abdominală** (la nivelul stomacului), **oboseală severă**.

Alte simptome includ:

**Dureri la nivelul încheieturilor și mușchilor**, **umflare a gâtului**, **scurtare a respirației**, **durere în gât**, **tuse**, **ocazional durere de cap**, **inflamație a ochilor (conjunctivită)**, **ulcerații la nivelul gurii**, **tensiune arterială mică**, **furnicături sau amorțeli la nivelul mâinilor sau picioarelor**.

#### **Când apar aceste reacții adverse?**

Reacțiile de hipersensibilitate pot să apară în orice moment al tratamentului cu Ziagen, dar cel mai probabil apar în decursul primelor 6 săptămâni după începerea tratamentului.

**Dacă aveți în grijă un copil care este în tratament cu Ziagen, este important ca dumneavoastră să înțelegeți informațiile privind această reacție de hipersensibilitate. Dacă copilul dumneavoastră prezintă simptomele descrise mai jos este esențial să urmați instrucțiunile date.**

#### **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră:**

- 1** **dacă aveți o erupție pe piele, SAU**
- 2** **dacă aveți simptome din cel puțin 2 din următoarele grupuri:**
  - febră
  - scurtare a respirației, durere în gât sau tuse
  - greață, vărsături, diaree sau durere abdominală
  - oboseală severă, dureri în întregul corp sau o stare generală de rău.

**Medicul dumneavoastră vă poate sfătui să întrerupeți administrarea Ziagen.**

### **Dacă ați întrerupt tratamentul cu Ziagen**

Dacă ați întrerupt tratamentul cu Ziagen din cauza unei reacții de hipersensibilitate, **nu trebuie să mai luați NICIODATĂ Ziagen sau oricare alt medicament care conține abacavir (de exemplu, Trizivir, Triumeq sau Kivexa)**. Dacă o faceți, în decurs de câteva ore, poate apărea o prăbușire a tensiunii arteriale, care poate conduce la deces.

Dacă ați încetat să luați Ziagen, indiferent de motiv în special dacă motivul este reprezentat de faptul că dumneavoastră considerați că au apărut reacții adverse sau din cauza altei boli:

**Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a reîncepe tratamentul.** Medicul dumneavoastră va verifica dacă simptomele pe care le aveți se datorează unei reacții de hipersensibilitate. Dacă medicul dumneavoastră consideră că acesta ar putea fi motivul, **vi se va spune să nu mai luați niciodată Ziagen sau oricare alt medicament care conține abacavir (de exemplu, Trizivir, Triumeq sau Kivexa)**. Este important să urmați acest sfat.

Ocazional, reacțiile de hipersensibilitate au apărut la pacienți care au reînceput administrarea de medicamente care conțin abacavir, pacienți care prezentaseră doar unul dintre simptomele descrise în Cardul de Avertizare, înainte de întreruperea tratamentului.

Foarte rar, pacienții care au luat în trecut medicamente care conțin abacavir fără simptome de hipersensibilitate, au dezvoltat o reacție de hipersensibilitate când au reînceput administrarea acestor medicamente.

Dacă medicul dumneavoastră vă va recomanda să reîncepeți tratamentul cu Ziagen, este posibil să vi se ceară să luați prima doză într-un cadru în care se poate acorda, la nevoie, asistență medicală de urgență.

**Dacă sunteți hipersensibil la Ziagen, returnați toate comprimatele neutilizate de Ziagen pentru a fi eliminate în siguranță.** Cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Ambalajul de Ziagen include un **Card de Avertizare**, pentru a vă reaminti dumneavoastră și personalului medical de reacțiile de hipersensibilitate. **Detashați acest card și purtați-l în permanență cu dumneavoastră.**

### **Reacții adverse frecvente**

Acestea pot afecta **până la 1 din 10** pacienți:

- reacție de hipersensibilitate
- senzație de rău (*greață*)
- durere de cap
- stare de rău (*vărsături*)
- diaree
- scădere a poftei de mâncare
- oboseală, lipsă de energie
- febră (temperatură mare)
- erupție pe piele.

### **Reacții adverse rare**

Acestea pot afecta **până la 1 din 1000** pacienți:

- inflamație a pancreasului (*pancreatită*).

### **Reacții adverse foarte rare**

Acestea pot afecta **până la 1 din 10000** pacienți:

- erupție pe piele, care poate forma vezicule și arată ca niște ținte mici (un punct întunecat, central, încercuit de o zonă deschisă la culoare, cu un cerc întunecat la margine) (*eritem polimorf*)

- erupție extinsă cu vezicule și descumări ale pielii, în special în jurul gurii, nasului, ochilor și organelor genitale (*sindrom Stevens-Johnson*) și o formă mai severă care provoacă descumarea pielii pe mai mult de 30% din suprafața corpului (*necroliză epidermică toxică*)
- acidoză lactică (concentrație crescută de acid lactic în sânge)

**Contactați imediat medicul, dacă observați oricare dintre aceste simptome.**

### **Dacă aveți reacții adverse**

**Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului**, dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect.

### **Alte posibile reacții adverse ale terapiei combinate din cadrul infecției cu HIV**

Tratamentul combinat, cum este cel cu Ziagen, poate determina condiții pentru dezvoltarea altor afecțiuni în timpul tratamentului infecției cu HIV.

### **Simptome de infecție și inflamație**

#### **Infecțiile vechi se pot reactiva**

Pacienții cu infecție cu HIV avansată (SIDA) au un sistem imunitar slăbit și sunt mai predispuși să dezvolte infecții grave (infecții oportuniste). Când acești pacienți încep tratamentul, pot constata că infecții vechi, ascunse, se pot reactiva, determinând apariția de semne și simptome de inflamație. Aceste simptome sunt probabil datorate faptului că sistemul imunitar devine mai puternic, astfel încât organismul începe să lupte împotriva acestor infecții. Simptomele includ de obicei **febră** împreună cu unele din următoarele:

- durere de cap
- durere de stomac
- dificultate în respirație.

În cazuri rare, pe măsură ce sistemul imunitar devine mai puternic, poate ataca de asemenea țesutul sănătos din corp (*afecțiuni autoimune*). Simptomele afecțiunilor autoimune pot apărea la câteva luni după începerea tratamentului cu medicamente împotriva infecției cu HIV. Simptomele pot include:

- palpitații (bătăi rapide sau neregulate) sau tremor
- hiperactivitate (agitație și mișcare excesivă)
- slăbiciune la nivelul mâinilor și picioarelor care se deplasează în sus, spre trunchi.

Dacă aveți orice simptome de infecție în timp ce luați Ziagen:

**Spuneți imediat medicului dumneavoastră.** Nu luați alte medicamente pentru tratarea infecției fără sfatul medicului dumneavoastră.

### **Este posibil să aveți probleme cu oasele**

Unii pacienți tratați cu terapie combinată pentru infecția cu HIV dezvoltă o afecțiune numită *osteonecroză*. În cadrul acestei boli, o parte din țesutul osos se distruge din cauza aportului redus de sânge către țesutul osos. Pacienții sunt mai expuși riscului de a avea această afecțiune:

- dacă au luat tratamentul combinat o perioadă lungă de timp
- dacă iau concomitent medicamente antiinflamatoare, numite corticosteroizi
- dacă consumă alcool etilic
- dacă sistemul lor imunitar este foarte slăbit
- dacă sunt supraponderali.

#### **Semnele osteonecrozei includ:**

- rigiditate a articulațiilor
- disconfort și durere (în special, la nivelul șoldului, genunchiului sau umărului)
- dificultate la mișcare.

Dacă observați oricare dintre aceste simptome:

**Spuneți medicului dumneavoastră.**

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Ziagen

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Ziagen

Fiecare comprimat filmat de Ziagen conține 300 de mg din substanța activă abacavir (sub formă de sulfat).

Celelalte componente din nucleul comprimatului sunt: celuloză microcristalină, amidonglicolat de sodiu, stearat de magneziu și dioxid de siliciu coloidal anhidru. Filmul comprimatului conține triacetină, metilhidroxipropilceluloză, dioxid de titan, polisorbat 80 și oxid galben de fer.

### Cum arată Ziagen și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Ziagen sunt gravate cu "GX 623" pe ambele fețe. Comprimatele cu linie de rupere sunt de culoare galbenă, au formă asemănătoare unei capsule și sunt disponibile sub formă de cutii cu blistere care conțin 60 de comprimate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

### Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

#### **България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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



**Latvija**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

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

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Ziagen 20 mg/ml soluție orală

Abacavir

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **IMPORTANT - Reacții de hipersensibilitate**

**Ziagen conține abacavir** (care este, de asemenea, o substanță activă din compoziția medicamentelor **Kivexa, Triumeq și Trizivir**). Unii oameni care iau abacavir pot dezvolta o **reacție de hipersensibilitate** (o reacție alergică gravă), care poate pune în pericol viața în cazul în care continuă să ia medicamente care conțin abacavir.

**Trebuie să citiți cu atenție toate informațiile menționate la punctul „Reacții de hipersensibilitate” de la pct. 4.**

Cutia de Ziagen conține un **Card de Avertizare**, pentru a vă reaminti dumneavoastră și personalului medical despre reacția de hipersensibilitate la abacavir. **Desprindeți acest card și păstrați-l asupra dumneavoastră tot timpul.**

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Ziagen și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ziagen
3. Cum să luați Ziagen
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ziagen
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Ziagen și pentru ce se utilizează**

**Ziagen se utilizează pentru tratamentul infecției cu HIV (Virusul Imunodeficienței Umane).**

Ziagen conține substanța activă abacavir. Abacavir aparține unei clase de medicamente antiretrovirale, numite *inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei (INRT)*.

Ziagen nu vindecă complet infecția cu HIV; medicamentul reduce încărcătura virală cu HIV și o menține la nivel scăzut. De asemenea, crește numărul de celule CD4. Celulele CD4 reprezintă un tip de globule albe din sânge care au un rol important ajutând organismul dumneavoastră să lupte împotriva infecțiilor.

Răspunsul la tratamentul cu Ziagen este diferit de la un pacient la altul. Medicul dumneavoastră va urmări eficacitatea tratamentului.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ziagen

### Nu luați Ziagen:

- dacă sunteți **alergic** (*hipersensibil*) la abacavir (sau la oricare alt medicament care conține abacavir - de exemplu **Triumeq, Trizivir** sau **Kivexa**) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6)

**Citiți cu atenție toate informațiile despre reacțiile de hipersensibilitate de la pct. 4.**

**Spuneți medicului dumneavoastră** dacă această situație este valabilă în cazul dumneavoastră.

### Aveți grijă deosebită când utilizați Ziagen

Unii dintre pacienții care iau Ziagen sunt mai expuși riscului de apariție a reacțiilor adverse. Trebuie să fiți avizați asupra riscurilor suplimentare:

- dacă aveți **o afecțiune moderată sau severă la nivelul ficatului**
- dacă ați avut vreodată **afecțiuni la nivelul ficatului**, incluzând hepatită B sau C
- dacă sunteți **obez** (în special dacă sunteți femeie)
- dacă aveți **probleme grave la rinichi**

**Spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre cele enumerate mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră.** În timpul tratamentului, poate fi necesară efectuarea unor teste suplimentare, incluzând analize ale sângelui. **Vezi pct. 4 pentru informații suplimentare.**

Reacții de hipersensibilitate la abacavir

Chiar și pacienții care nu au prezentă gena HLA-B\*5701, pot dezvolta o **reacție de hipersensibilitate** (o reacție alergică gravă).

**Citiți cu atenție toate informațiile despre reacțiile de hipersensibilitate de la pct. 4 din acest prospect.**

### Risc de infarct miocardic

Nu se poate exclude posibilitatea ca abacavirul să crească riscul producerii unui infarct miocardic.

**Spuneți medicului dumneavoastră** dacă aveți probleme cardiace, fumați, sau aveți alte boli care vă pot crește riscul de boală cardiacă, cum ar fi hipertensiunea arterială sau diabetul zaharat. Nu întrerupeți administrarea Ziagen decât la indicația medicului dumneavoastră.

### Alte simptome importante

La unii dintre pacienții tratați cu medicamente împotriva infecției cu HIV, pot să apară alte afecțiuni, care pot fi grave. Trebuie să fiți informat asupra semnelor și simptomelor importante ce pot să apară în timp ce luați Ziagen.

**Citiți informațiile de la punctul „Alte reacții adverse posibile ale terapiei combinate a infecției cu HIV” în secțiunea 4 a acestui prospect.**

### Alte medicamente și Ziagen

**Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați orice alte medicamente** sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv medicamente pe bază de plante sau dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Amintiți-vă să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă începeți administrarea unui medicament nou în timp ce luați Ziagen.

### Unele medicamente interacționează cu Ziagen

Acestea includ:

- **fenitoină**, pentru tratamentul **epilepsiei**  
**Spuneți medicului dumneavoastră** dacă luați fenitoină. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze în timpul tratamentului cu Ziagen.
- **metadonă**, folosită ca **substituent pentru heroină**. Abacavirul crește rata eliminării metadonei din organismul dumneavoastră. Dacă luați metadonă, veți fi monitorizat pentru observarea eventualelor simptome ale sindromului de întrerupere. Poate fi necesară modificarea dozei dumneavoastră de metadonă.  
**Spuneți medicului dumneavoastră** dacă luați metadonă.
- **riociguat**, pentru tratarea **tensiunii arteriale mari în vasele de sânge** (arterele pulmonare) care transportă sânge de la inimă la plămâni. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă reducă doza de riociguat, deoarece abacavirul poate crește concentrația din sânge a riociguatului.

### **Sarcina**

**Nu se recomandă utilizarea Ziagen în timpul sarcinii.** Ziagen și medicamentele similare pot provoca reacții adverse fătului.

Dacă ați luat Ziagen în timpul sarcinii, medicul dumneavoastră vă poate solicita efectuarea periodică de analize de sânge și alte teste diagnostice pentru monitorizarea dezvoltării copilului dumneavoastră. La copiii ai căror mame au luat INRT în timpul sarcinii, beneficiul protecției împotriva HIV a fost mai mare decât riscul de a prezenta reacții adverse.

### **Alăptarea**

Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV, deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugăr prin laptele matern. Cantități mici din ingredientele Ziagen pot trece în laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu** medicul dumneavoastră **cât mai curând posibil**.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

**Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje**, decât dacă vă simțiți bine.

### **Informații importante despre alte ingrediente ale Ziagen soluție orală**

Acest medicament conține un agent îndulcitor numit sorbitol (aproximativ 5 g în fiecare doză de 15 ml), care poate avea efect ușor laxativ. Nu luați medicamente care conțin sorbitol dacă aveți intoleranță ereditară la fructoză. Puterea calorică a sorbitolului este de 2,6 kcal/g.

De asemenea, Ziagen conține conservanți (parahidroxibenzoați) care pot provoca reacții alergice (posibil întârziate).

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic "nu conține sodiu".

## **3. Cum să luați Ziagen**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Ziagen poate fi luat cu sau fără alimente.

### **Luați periodic legătura cu medicul dumneavoastră**

Ziagen ajută la controlul bolii dumneavoastră. Trebuie să îl luați zilnic pentru a opri agravarea afecțiunii dumneavoastră. Este posibil să dezvoltați alte infecții sau boli, legate de infecția cu HIV.

**Rămâneți în legătură cu medicul dumneavoastră și nu opriți administrarea Ziagen fără avizul medicului dumneavoastră.**

### **Doza pe care trebuie să o luați**

#### **Adulți, adolescenți și copii cu greutatea de cel puțin 25 kg**

**Doza zilnică uzuală de Ziagen este de 600 mg (30 ml).** Aceasta poate fi administrată fie câte 300 mg (15 ml), de două ori pe zi, fie 600 mg (30 ml), o dată pe zi.

#### **Copiii cu vârsta cuprinsă între trei luni și greutatea mai mică de 25 kg**

Doza depinde de greutatea corporală a copilului. Doza recomandată este 8 mg/kg, de două ori pe zi sau 16 mg/kg o dată pe zi, maxim 600 mg doza totală zilnică.

### **Cum se măsoară doza și cum se administrează medicamentul**

Pentru a măsura corect doza, utilizați seringă pentru administrare orală existentă în cutie. Când seringă este plină, conține 10 ml soluție.

1. Îndepărtați învelișul de plastic de pe seringă/adaptor.
2. **Desfaceți capacul flaconului.** Păstrați-l în siguranță.
3. Îndepărtați adaptorul din seringă.
4. Țineți flaconul strâns. **Împingeți adaptorul din plastic în gâtul flaconului.**
5. **Atașați seringă** bine la adaptor.
6. Întoarceți flaconul cu gâtul în jos.
7. **Trageți de pistonul seringii până când ați extras prima parte din doza dumneavoastră completă.**
8. Întoarceți flaconul în poziție normală. **Scoateți seringă** din adaptor.
9. **Administrați doza direct în gură**, sprijinind vârful seringii de partea internă a obrazului. **Împingeți ușor pistonul în jos**, făcând pauze pentru a înghiți. **Nu împingeți prea tare**, dacă administrați soluția în jet puternic vă poate face să vă înecați.
10. **Reluați etapele 5 - 9** în același fel până când administrați doza completă. *De exemplu, dacă doza dumneavoastră este de 30 ml, trebuie să luați trei seringi pline cu medicament.*
11. **Detashați seringă de pe flacon și spălați-o** bine cu apă curată. Lăsați-o să se usuce complet înainte să o utilizați iarăși.
12. **Puneți capacul flaconului și fixați-l strâns**, lăsând adaptorul montat.

### **Dacă luați mai mult decât trebuie din Ziagen**

Este puțin probabil ca administrarea accidentală a unei cantități mai mari de Ziagen să determine probleme grave. Dacă luați prea mult Ziagen, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului sau adresați-vă unității de primiri urgente a celui mai apropiat spital pentru recomandări ulterioare.

### **Dacă uitați să luați Ziagen**

Dacă uitați să luați o doză din medicamentul dumneavoastră, luați-o imediat ce vă aduceți aminte. Continuați apoi tratamentul ca înainte. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Este important să luați Ziagen în mod regulat, pentru că administrarea neregulată poate crește riscul de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate.

### **Dacă încetați să luați Ziagen**

Dacă ați încetat să luați Ziagen, indiferent de motiv - mai ales dacă dumneavoastră considerați că au apărut reacții adverse sau din cauză că aveți alte boli:

**Trebuie ca, înainte de a reîncepe tratamentul, să vă adresați medicului dumneavoastră.** Medicul dumneavoastră va verifica dacă simptomele pe care le aveți se datorează unei reacții de hipersensibilitate. Dacă medicul dumneavoastră consideră că acesta ar putea fi motivul, **vi se va spune să nu mai luați niciodată Ziagen sau oricare alt medicament care conține abacavir (de exemplu, Triumeq, Trizivir sau Kivexa).** Este important să urmați acest sfat.

Dacă medicul dumneavoastră vă va recomanda să reîncepeți tratamentul cu Ziagen, este posibil să vi se ceară să luați prima doză într-un cadru în care se poate acorda, la nevoie, asistență medicală de urgență.

#### 4. Reacții adverse posibile

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutateii corporale, a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatică, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În timpul tratamentului infecției cu HIV, poate fi dificil de stabilit dacă un simptom reprezintă o reacție adversă a tratamentului cu Ziagen sau este determinat de alte medicamente pe care le luați sau reprezintă un simptom al infecției cu HIV. **Din acest motiv, este foarte important să informați medicul dumneavoastră referitor la orice modificări ale stării dumneavoastră de sănătate.**

Chiar și pacienții care nu au gena HLA-B\*5701 pot dezvolta o reacție de hipersensibilitate (o reacție alergică gravă), reacție descrisă în acest prospect în cadrul chenarului la „Reacții de hipersensibilitate”.

**Este important să citiți și să înțelegeți informațiile despre această reacție gravă.**

**Pe lângă reacțiile adverse la Ziagen listate mai jos, pot să apară și alte afecțiuni în timpul terapiei combinate a infecției cu HIV.**

Este important să citiți informațiile de pe cealaltă față a prospectului, la „Alte posibile reacții adverse ale terapiei combinate a infecției cu HIV”.

##### **Reacții de hipersensibilitate**

**Ziagen conține abacavir** (care este, de asemenea, substanța activă din componența **Trizivir, Triumeq și Kivexa**).

Abacavir poate cauza o reacție alergică gravă numită reacție de hipersensibilitate.

Aceste reacții de hipersensibilitate au fost mai des întâlnite la persoane care iau medicamente care conțin abacavir.

##### **Cine poate dezvolta această reacție adversă?**

Oricine ia Ziagen poate avea o reacție de hipersensibilitate la abacavir, care poate pune în pericol viața dacă este continuată administrarea Ziagen.

Există un risc mai mare de a dezvolta o astfel de reacție de hipersensibilitate la abacavir, dacă aveți o genă numită **HLA-B\*5701** (dar puteți dezvolta această reacție și în absența acestei gene). Dacă este posibil, veți fi testat pentru prezența acestei gene înainte de a vă fi prescris Ziagen. **Dacă știți că aveți această genă, spuneți medicului dumneavoastră înainte de a începe să luați Ziagen.**

Aproximativ 3 până la 4 pacienți din 100 tratați cu abacavir în cadrul unui studiu clinic, care nu aveau prezentă gena HLA-B\*5701, au dezvoltat o reacție de hipersensibilitate.

##### **Care sunt simptomele?**

Cele mai frecvente simptome sunt:

- **febră** (temperatură ridicată) și **erupție pe piele**

Alte simptome frecvente sunt:

- greață (senzație de rău), vărsături (stare de rău), diaree sau durere abdominală (de stomac), oboseală severă.

Alte simptome includ:

Dureri la nivelul încheieturilor și mușchilor, umflare a gâtului, scurtare a respirației, durere în gât, tuse, ocazional durere de cap, inflamație a ochilor (conjunctivită), ulcerații la nivelul gurii, tensiune arterială mică, furnicături sau amorțeli la nivelul mâinilor sau picioarelor.

#### **Când apar aceste reacții adverse?**

Reacțiile de hipersensibilitate pot să apară în orice moment al tratamentului cu Ziagen, dar apar, de obicei, în timpul primelor 6 săptămâni după începerea tratamentului.

**Dacă aveți în grijă un copil care este în tratament cu Ziagen, este important ca dumneavoastră să înțelegeți informațiile referitoare la această reacție de hipersensibilitate. Dacă copilul dumneavoastră prezintă simptomele prezentate mai jos este important să urmați instrucțiunile date.**

#### **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră:**

- 1** dacă aveți o erupție pe piele, SAU
- 2** dacă aveți simptome din cel puțin 2 din următoarele grupuri:
  - febră
  - senzație de lipsă de aer, durere în gât sau tuse
  - greață, vărsături, diaree sau durere abdominală
  - oboseală severă, dureri în întregul corp sau o stare generală de rău.

**Medicul dumneavoastră vă poate sfătui să întrerupeți administrarea Ziagen.**

#### **Dacă ați întrerupt tratamentul cu Ziagen**

Dacă ați întrerupt tratamentul cu Ziagen din cauza unei reacții de hipersensibilitate, **nu trebuie să mai luați NICIODATĂ Ziagen sau oricare alt medicament care conține abacavir (de exemplu, Trizivir, Triumeq sau Kivexa)**. Dacă o faceți, în decurs de câteva ore, poate apărea o scădere a tensiunii arteriale, care poate conduce la deces.

Dacă ați încetat să luați Ziagen, indiferent de motiv, mai ales dacă motivul este reprezentat de faptul că dumneavoastră considerați că au apărut reacții adverse sau din cauza altei boli:

**Trebuie ca înainte de a reîncepe tratamentul să vă adresați medicului dumneavoastră.**

Medicul dumneavoastră va verifica dacă simptomele pe care le aveți se datorează unei reacții de hipersensibilitate. Dacă medicul dumneavoastră consideră că acesta ar putea fi motivul, **vi se va spune să nu mai luați niciodată Ziagen, sau oricare alt medicament care conține abacavir (Trizivir, Triumeq sau Kivexa)**. Este important să urmați acest sfat.

Ocazional, reacțiile de hipersensibilitate au apărut la pacienți care au reînceput administrarea de medicamente care conțin abacavir, pacienți care prezentaseră doar unul dintre simptomele descrise în Cardul de Avertizare, înainte de întreruperea tratamentului.

Foarte rar, pacienții care au luat în trecut medicamente care conțin abacavir fără simptome de hipersensibilitate, au dezvoltat o reacție de hipersensibilitate când au reînceput administrarea acestor medicamente.

Dacă medicul dumneavoastră vă va recomanda să reîncepeți tratamentul cu Ziagen, este posibil să vi se ceară să luați prima doză într-un cadru în care se poate acorda, la nevoie, asistență medicală de urgență.

**Dacă sunteți hipersensibil la Ziagen, returnați soluția orală neutilizată de Ziagen pentru a fi distrusă.** Cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului.  
Ambalajul de Ziagen include un **Card de Avertizare**, pentru a vă reaminti dumneavoastră și personalului medical de reacțiile de hipersensibilitate. **Detașați acest card și purtați-l în permanență cu dumneavoastră.**

### Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta până la **1 din 10** pacienți:

- reacție de hipersensibilitate
- senzație de rău (*greață*)
- durere de cap
- stare de rău (*vărsături*)
- diaree
- scăderea poftei de mâncare
- oboseală, lipsă de energie
- febră (temperatură mare)
- erupții pe piele.

### Reacții adverse rare

Acestea pot afecta până la **1 din 1000** pacienți:

- inflamația pancreasului (*pancreatită*).

### Reacții adverse foarte rare

Acestea pot afecta până la **1 din 10000** pacienți:

- erupție pe piele, care poate forma pustule și arată ca niște țințe mici (un punct întunecat, central, încercuit de o zonă deschisă la culoare, cu un cerc întunecat la margine) (*eritem polimorf*)
- erupție extinsă cu vezicule și descuamări ale pielii, în special în jurul gurii, nasului, ochilor și organelor genitale (*sindrom Stevens-Johnson*) și o formă mai severă care provoacă descuamarea pielii pe mai mult din 30% din suprafața corpului (*necroliză epidermică toxică*)
- acidoză lactică (concentrație crescută de acid lactic în sânge).

**Contactați imediat medicul, dacă observați oricare dintre aceste simptome.**

### Dacă aveți reacții adverse

**Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului**, dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect.

### Alte posibile reacții adverse ale terapiei combinate a infecției cu HIV

Tratamentul combinat incluzând Ziagen, poate crea condiții pentru dezvoltarea altor afecțiuni în timpul tratamentului infecției cu HIV.

### Simptome de infecție și inflamație

#### Infecțiile vechi se pot reactiva

Pacienții cu infecție HIV avansată (SIDA) au un sistem imunitar slăbit și sunt mai predispuși să dezvolte infecții grave (infecții oportuniste). Când acești pacienți încep tratamentul, pot constata că infecții vechi, ascunse, se pot reactiva, determinând apariția de semne și simptome de inflamație. Aceste simptome sunt probabil datorate faptului că sistemul imunitar devine mai puternic, astfel încât organismul începe să lupte împotriva acestor infecții. Simptomele includ de obicei **febră** împreună cu unele din următoarele:

- durere de cap
- durere de stomac
- dificultate în respirație.

În cazuri rare, pe măsură ce sistemul imunitar devine mai puternic, poate ataca de asemenea țesutul sănătos din corp (*afecțiuni autoimune*). Simptomele afecțiunilor autoimune pot apărea la câteva luni după începerea tratamentului cu medicamente împotriva infecției cu HIV. Simptomele pot include:



- palpitații (bătăi rapide sau neregulate) sau tremor
- hiperactivitate (agitație și mișcare excesivă)
- slăbiciune la nivelul mâinilor și picioarelor care se deplasează în sus, spre trunchi.

Dacă aveți orice simptom de inflamație în timp ce luați Ziagen:

**Spuneți imediat medicului dumneavoastră.** Nu luați alte medicamente pentru tratarea inflamației fără sfatul medicului dumneavoastră.

### Este posibil să aveți probleme cu oasele

Unii pacienți tratați cu terapie combinată împotriva HIV dezvoltă o afecțiune numită *osteonecroză*. În cadrul acestei boli, o parte din țesutul osos se distruge din cauza aportului redus de sânge către țesutul osos. Pacienții sunt mai expuși riscului de a avea această afecțiune:

- dacă au luat tratament combinat o perioadă lungă de timp
- dacă iau, de asemenea, medicamente antiinflamatorii, numite corticosteroizi
- dacă consumă alcool etilic
- dacă sistemul lor imunitar este foarte slăbit
- dacă sunt supraponderali.

### Semnele osteonecrozei includ:

- rigiditate a articulațiilor
- disconfort și durere (mai ales la nivelul șoldului, genunchiului sau umărului)
- dificultate la mișcare.

Dacă observați oricare dintre aceste simptome:

**Spuneți medicului dumneavoastră.**

### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Ziagen

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

Aruncați soluția orală la două luni după prima deschidere a flaconului.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Ziagen

Ziagen soluție orală conține în fiecare ml de soluție câte 20 de mg din substanța activă, abacavir (sub formă de sulfat).

Ceilalți excipienți sunt: sorbitol 70% (E420), zaharină sodică, citrat de sodiu, acid citric anhidru, parahidroxibenzoat de metil (E218), parahidroxibenzoat de propil (E216), propilenglicol (E1520), maltodextrină, acid lactic, triacetat de gliceril, arome sintetice de căpșuni și banană, apă purificată și hidroxid de sodiu și/sau acid clorhidric pentru ajustarea pH-ului.

#### **Cum arată Ziagen și conținutul ambalajului**

Ziagen soluție orală este incoloră sau de culoare gălbuie, care poate deveni de culoare brună în timp, cu aromă de căpșuni/banană. Aceasta este disponibilă în cutii de carton conținând un flacon alb din polietilenă, închis cu un capac securizat pentru copii. Flaconul conține 240 ml soluție (20 mg abacavir/ml). O seringă de 10 ml pentru administrare orală și un adaptor din plastic sunt incluse în ambalaj.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață:** ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Olanda

**Fabricantul:** ViiV Healthcare Trading Services UK Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanda

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

#### **България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

**Espania**

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

**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

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>