

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ziagen 300 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg abakaviro (sulfato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletės)

Tabletės yra su vagele, geltonos, abipus išgaubtos, kapsulės formos, abiejose pusėse įspaustas užrašas „GX 623”.

Tabletę galima dalyti į dvi lygias dalis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ziagen kartu su kitais antiretrovirusiniais preparatais gydoma žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija suaugusiems, paaugliams ir vaikams (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Gydymo šiuo vaistiniu preparatu nauda įrodyta daugiausiai tyrimais, kurių metu anksčiau negydytiems suaugusiems ligoniams du kartus per parą skirtas kombinuotas gydymas (žr. 5.1 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą abakaviru, kiekvienas ŽIV infekuotas pacientas nepriklausomai nuo jo rasės turi būti patikrintas, ar nėra HLA-B*5701 alelio nešiotojas (žr. 4.4 skyrių). Abakaviro negalima vartoti pacientams, kurie yra HLA-B*5701 alelio nešiotojai.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Ziagen gali skirti tik gydytojas, turintis ŽIV ligos gydymo patirties.

Ziagen galima gerti valgant arba be maisto.

Kad dozė būtų suvartota visa, tabletę (tabletes) reikia praryti nesmulkintą.

Taip pat yra tiekiamas ir Ziagen geriamasis tirpalas, skirtas vaikams nuo 3 mėnesių amžiaus, sveriantiems mažiau nei 14 kg, ir tiems pacientams, kuriems netinka tabletinė vaisto forma.

Pacientai, kurie negali praryti tablečių, gali susmulkinti tabletę (tabletes), ištirpinti nedideliame kiekyje pusiau skysto maisto arba skysčio ir nedelsdami visa tai suvartoti (žr. 5.2 skyrių).

Suaugusiems, paaugliams ir vaikams (kurie sveria ne mažiau kaip 25 kg)

Rekomenduojama Ziagen dozė yra 600 mg per parą. Šią dozę galima skirti po 300 mg (vieną tabletę) du kartus per parą, arba po 600 mg (dvi tabletes) vieną kartą per parą (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vaikams (kurie sveria mažiau kaip 25 kg)

Vartojant Ziagen tabletes, rekomenduojama dozuoti pagal kūno masę.

Vaikams, kurie sveria 20 kg ir daugiau, bet mažiau kaip 25 kg. Rekomenduojama dozė yra 450 mg per parą. Galima vartoti arba po vieną 150 mg dozę (po pusę tabletės) ryte ir 300 mg (po vieną visą tabletę) vakare, arba vieną kartą per parą išgerti 450 mg dozę (po vieną ir pusę tabletės).

Vaikams, kurie sveria nuo 14 kg iki mažiau kaip 20 kg. Rekomenduojama dozė yra 300 mg per parą. Galima vartoti arba po 150 mg (po pusę tabletės) du kartus per parą, arba vieną kartą per parą gerti po 300 mg dozę (po vieną visą tabletę).

Jaunesniems kaip trijų mėnesių kūdikiams. Klinikinė vartojimo jaunesniems kaip trijų mėnesių kūdikiams patirtis yra ribota ir jos nepakanka, kad būtų galima pateikti specialias dozavimo rekomendacijas (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems dozavimo du kartus per parą planas keičiamas į dozavimo vieną kartą per parą planą, vieną kartą per parą vartoti rekomenduojamą dozę (kaip aprašyta pirmiau) reikia išgerti, praėjus maždaug 12 valandų po paskutiniosios du kartus per parą vartotos dozės, ir toliau gerti vieną kartą per parą vartoti rekomenduojamą dozę (kaip aprašyta pirmiau) maždaug kas 24 valandas. Jeigu vėl reikia grįžti prie dozavimo du kartus per parą plano, pacientams reikia išgerti du kartus per parą vartoti rekomenduojamą dozę, praėjus maždaug 24 valandoms po paskutiniosios vieną kartą per parą vartotos dozės.

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Žmonėms, kurių inkstų funkcija sutrikusi, Ziagen dozės keisti nereikia, tačiau ligonių, kuriems yra galutinė inkstų ligos stadija, Ziagen vartoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Daugiausia abakaviro metabolizuojama kepenyse. Pacientams, kurie serga lengvu kepenų funkcijos sutrikimu (Child-Pugh skalės duomenys yra 5-6), galutinių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima. Apie pacientų, sergančių vidutiniu ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, gydymą abakaviru klinikinių duomenų nėra, todėl jų šiuo vaistiniu preparatu gydyti nerekomenduojama, išskyrus atvejus, kai toks gydymas neabejotinai būtinas. Jeigu abakaviru gydomas pacientas serga lengvu kepenų funkcijos sutrikimu, pacientą reikia atidžiai stebėti, įskaitant, jei įmanoma, abakaviro koncentracijos plazmoje stebėjimą (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Senyvi žmonės

Duomenų apie abakaviro farmakokinetiką vyresnių nei 65 metų žmonių organizme nėra.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas abakavirui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Žr. 4.4 ir 4.8 skyrius.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjusio jautrumo reakcijos (žr. 4.8 skyrių)

Abakaviras yra susijęs su padidėjusio jautrumo reakcijų (PJR) (žr. 4.8 skyrių), kurioms būdingas karščiavimas ir (arba) bėrimas, pasireiškiantys kartu su kitais simptomais, kurie rodo daugelio organų pažeidimą, rizika. Vartojant abakavirą, buvo stebėtos PJR, kai kurios iš jų kėlė pavojų gyvybei ir retais atvejais buvo mirtinos, kai nebuvo tinkamai gydytos.

Didelė PJR abakavirui pasireiškimo rizika yra pacientams, kurių yra teigiami HLA-B*5701 alelio testo duomenys. Vis dėlto mažesniu dažnumu buvo pranešta apie PJR abakavirui, pasireiškusias pacientams, kurie nėra šio alelio nešiojai.

Todėl reikia laikytis tokios tvarkos:

- prieš pradėdant gydymą, būtina visada aprašyti HLA-B*5701 būklę;
 - Ziagen negalima pradėti vartoti pacientams, turintiems HLA-B*5701 alelį, ar HLA-B*5701 alelio neturintiems pacientams, kuriems buvo įtarta PJR abakavirui ankstesnio gydymo pagal planą, kurio sudėtyje buvo abakaviras (pvz., vartojant Kivexa, Trizivir, Triumeq), metu;
 - įtarus PJR, **reikia nedelsiant nutraukti Ziagen vartojimą** net tais atvejais, kai nėra aptikto HLA-B*5701 alelio. Vėlavimas nutraukti gydymą Ziagen prasidėjus padidėjusio jautrumo reakcijai gali lemti gyvybei pavojingą reakciją;
 - nutraukus gydymą Ziagen dėl įtariamos PJR, **daugiau niekada negalima atnaujinti Ziagen ar kitų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra abakaviro** (pvz.: Kivexa, Trizivir, Triumeq), **vartojimo**;
 - po įtariamos PJR abakavirui pasireiškimo pakartotinai pradėtas gydymas vaistiniaisiais preparatais, kurių sudėtyje yra abakaviro, gali lemti greitą simptomų atsinaujinimą per keletą valandų. Tokie atsinaujinę simptomai dažniausiai būna sunkesni nei pasireiškę pirmą kartą ir gali apimti gyvybei pavojingą hipotenziją bei mirtį;
 - kad būtų išvengta pakartotinio abakaviro pavartojimo, pacientams, kuriems buvo įtarta PJR, reikia nurodyti, kad sunaikintų likusias Ziagen tabletes.
- *PJR abakavirui klinikinis apibūdinimas*

PJR abakavirui buvo gerai apibūdintos klinikinių tyrimų ir stebėjimo po vaistinio preparato registracijos metu. Simptomai paprastai pasireiškė per pirmąsias šešias savaites (pirmųjų simptomų atsiradimo laiko mediana – 11 parų) nuo gydymo abakaviru pradžios, **nors tokių reakcijų gali atsirasti bet kuriuo gydymo laikotarpiu.**

Beveik visais PJR abakavirui atvejais pasireiškia karščiavimas ir (arba) bėrimas. Kiti požymiai ir simptomai, kurie buvo stebėti pasireiškusių PJR abakavirui, yra išsamiai aprašyti 4.8 skyriuje („Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“), įskaitant kvėpavimo ir virškinimo sutrikimų simptomus. Svarbu, kad dėl šių simptomų vietoj **PJR gali būti klaidingai diagnozuota kvėpavimo organų liga (pneumonija, bronchitas, faringitas) ar gastroenteritas.**

Gydymą tęsiant, simptomai, susiję su PJR, sunkėja ir gali būti pavojingi gyvybei. Nutraukus abakaviro vartojimą, šie simptomai paprastai išnyksta.

Retais atvejais pacientams, kurie nutraukė abakaviro vartojimą dėl kitokių priežasčių nei PJR, atnaujinus gydymą abakaviru, taip pat per keletą valandų pasireiškė gyvybei pavojingos reakcijos (žr. 4.8 skyriuje skyrelį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“). Gydymą abakaviru tokiems pacientams galima atnaujinti tik tokioje aplinkoje, kurioje yra lengvai prieinama medicininė pagalba.

Mitochondrijų disfunkcija dėl poveikio prieš gimimą

Nukleozidų / nukleotidų analogai gali įvairiu laipsniu paveikti mitochondrijų funkciją, šis poveikis ryškiausias būna vartojant stavudino, didanozino ir zidovudino. Kai kuriems ŽIV neužkrėstiems kūdikiams, paveiktiems nukleozidų analogais prieš gimimą ir/ar po jo, pasireiškė mitochondrijų disfunkcija; šie atvejai daugiausia buvo susiję su gydymo režimu, kurių sudėtyje yra zidovudino, taikymu. Svarbiausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų, buvo hematologiniai

(anemija, neutropenija) ir metaboliniai (hiperlaktatemija, hiperlipazemija) sutrikimai. Šie reiškiniai dažnai būdavo laikini. Retai gauta pranešimų apie vėlai prasidėjusius neurologinius sutrikimus: hipertonią, traukulius, elgesio sutrikimus. Kol kas nėra žinoma, ar tokie neurologiniai sutrikimai yra laikini, ar išlieka visam laikui. Į šiuos duomenis reikia atsižvelgti, tiriant kiekvieną vaiką, kuris iki gimimo buvo paveiktas nukleozidų / nukleotidų analogais ir kuriam nustatoma sunkių nežinomos etiologijos klinikinių reiškinių, ypač neurologinių reiškinių. Dėl šių duomenų šalyje galiojančių nacionalinių rekomendacijų skirti antiretrovirusinių preparatų nėščioms moterims, kad būtų išvengta vaisiaus užkrėtimo ŽIV, keisti nereikia.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Pankreatitas

Kai kuriems abakaviru gydomiems žmonėms pasireiškė pankreatitas, tačiau priežastinis jo ryšys su šio vaistinio preparato vartojimu nenustatytas.

Gydymas trimis nukleozidų analogais

Pacientus, kurių organizme virusų yra daug ($> 100\,000$ kopijų/ml), trimis antivirusiniais preparatais - abakaviru, lamivudinu ir zidovudinu - galima gydyti tik atidžiai apsvarsčius (žr. 5.1 skyrių).

Yra pranešimų apie dažną nesėkmingą antivirusinį gydymą bei atsparumo atsiradimą ankstyvoje stadijoje, kai abakaviro buvo skiriama kartu su tenofoviro dizoproksilio fumaratu ir lamivudinu vieną kartą per parą.

Kepenų liga

Ziagen saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurių kepenų funkcija yra labai sutrikusi, nenustatytas. Ziagen nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems vidutiniu ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Keliais antiretrovirusiniais preparatais gydomiems ligoniams, kuriems prieš pradedant gydymą buvo kepenų funkcijos sutrikimas, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą, dažniau sutrinka kepenų funkcija, todėl juos reikia įprastiniu būdu stebėti. Jeigu kepenų liga sunkėja, gydymą būtina laikinai arba visam laikui nutraukti.

Pacientai, kurie kartu yra užsikrėtę lėtine B arba C hepatito virusų infekcija

Lėtiniu B ar C hepatitu sergantiems ir kombinuotą antiretrovirusinį gydymą gaunantiems pacientams yra padidėjusi sunkių ir galimai mirtinų nepageidaujamų su kepenimis susijusių reakcijų rizika. Jei tuo pačiu metu taikomas antivirusinis gydymas nuo B ar C hepatito, reikia peržiūrėti informaciją apie atitinkamus vaistinius preparatus.

Inkstų liga

Jeigu yra galutinė inkstų ligos stadija, šiuo medikamentu gydyti irgi negalima (žr. 5.2 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias klinikoines būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis carinii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti. Be to, buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso [*Graves*] ligą ir autoimuninį hepatitą), pasireiškusius imuninės sistemos reaktyvacijos atvejais; vis dėlto tokių sutrikimų atsiradimo laikas labai skiriasi ir šie reiškiniai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgalaikės KARG ekspozicijos atveju. Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

Sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltos infekcinės ligos

Ziagen arba kitokiais antiretrovirusiniais preparatais gydomiems ligoniams gali prasidėti sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukelta infekcinė liga ir atsirasti kitokių ŽIV ligos komplikacijų. Vadinas, šio medikamento vartojančius pacientus turi atidžiai prižiūrėti gydytojas, turintis su ŽIV liga susijusių gretutinių ligų gydymo patirties.

Širdies ir kraujagyslių reiškiniai

Nors turimi gydymo abakaviru klinikinių ir stebėjimo tyrimų duomenys yra prieštaringi, keli tyrimai rodo, kad abakavirą vartojantiems pacientams yra didesnė širdies ir kraujagyslių reiškinų (ypač miokardo infarkto) pasireiškimo rizika. Todėl skiriant Ziagen, reikia sumažinti iki minimumo bet kuriuos modifikuojamuosius rizikos veiksnius (pvz., rūkymą, hipertenziją, hiperlipidemiją).

Be to, gydant pacientus, kuriems yra didelė širdies ir kraujagyslių ligų rizika, reikia apsvarstyti alternatyvius gydymo būdus, kuriais galima pakeisti gydymą abakaviru.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Abakaviro ir kitų vaistinių preparatų, kurių metabolizmas vyksta veikiant P450 sistemos fermentams, sąveikos tikimybė yra maža. Tyrimai *in vitro* atskleidė, kad abakaviras gali slopinti citochromo P450 1A1 (CYP1A1) izofermentus. P450 sistema abakaviro metabolizmui nėra labai reikšminga. Abakaviras silpnai slopina CYP3A4 veikiamą metabolizmą. Be to, *in vitro* nustatyta, jog klinikai reikšminga abakaviro koncentracija CYP2C9 bei CYP2D6 fermentų neslopina. Kad šis vaistinis preparatas indukuotų kepenų metabolizmą, klinikinių tyrimų metu nepastebėta. Vadinas, sąveikos su antiretrovirusiniais PI bei kitokiais medikamentais, kurie metabolizuojami daugiausiai veikiant P450 fermentams, tikimybė yra maža. Klinikiniais tyrimais įrodyta, jog klinikai reikšmingos abakaviro ir zidovudino ar lamivudino sąveikos nepasireiškia.

Stipriai fermentus indukuojantys preparatai, pvz., rifampicinas, fenobarbitalis, fenitoinas, veikdami per uridin-5-difosfato (UDP) gliukuroniltransferazes, šiek tiek mažina abakaviro koncentraciją kraujo plazmoje.

Etanolis. Jis keičia kartu vartojamo abakaviro metabolizmą, todėl pastarojo medikamento AUC padidėja maždaug 41 %. Manoma, jog toks pokytis klinikai nėra reikšmingas. Etanolio metabolizmui abakaviras įtakos nedaro.

Metadonas. Pacientų, farmakokinetikos tyrimų metu vartojusių metadono ir 2 kartus per parą po 600 mg abakaviro, kraujo plazmoje didžiausia koncentracija ($C_{\max}$) atsirado valanda vėliau ($t_{\max}$) ir buvo 35 % mažesnė, tačiau AUC nekito. Manoma, jog toks abakaviro farmakokinetikos pokytis klinikai nėra reikšmingas. Minėto tyrimo metu vidutinį sisteminį metadono klirensą abakaviras padidino 22 %, vadinasi, metadoną metabolizuojančių fermentų indukcijos galimybės atmesti negalima. Jeigu ligonis gydomas metadonu ir abakaviru, būtina sekti, ar neatsiranda abstinencijos simptomų, rodančių, jog metadono dozė yra per maža. Tokiu atveju gali prireikti ją nustatyti iš naujo.

Retinoidai. Retinoidai eliminuojami veikiant alkoholdehidrogenazei. Jų ir abakaviro sąveika įmanoma, tačiau tyrimais nenustatinėta.

Riociguatas. Abakaviras slopina CYP1A1 *in vitro*. Kartu suvartojus vienkartinę riociguato dozę (0,5 mg) ŽIV užsikrėtusiems pacientams, vartojantiems abakaviro / dolutegravio / lamivudino (600 mg / 50 mg / 300 mg vieną kartą per parą) derinį, riociguato AUC(0-∞) padidėjo maždaug trimis kartais, palyginti su istoriškai žinomu riociguato AUC(0-∞) sveikų tiriamųjų organizme. Gali tekti sumažinti riociguato dozę. Dozavimo rekomendacijas žr. riociguato vartojimo informaciniuose dokumentuose.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Prieš priimant sprendimą, ar skirti antiretrovirusinių preparatų nėščiųjų moterų ŽIV infekcijos gydymui, kad būtų sumažinta vertikalios ŽIV perdavimo rizika naujagimiui, reikia atsižvelgti į tyrimų su gyvūnais duomenis ir sukaupią klinikinę patirtį su nėščiomis moterimis.

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad vaistinis preparatas sukėlė toksinį poveikį žiurkių (bet ne triušių) embrionui ir vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Tyrimų su gyvūnais modeliai parodė abakaviro karcinogeninį poveikį (žr. 5.3 skyrių). Klinikinė šių duomenų svarba žmogui nėra žinoma. Įrodyta, kad abakaviro ir (arba) jo metabolitų prasiskverbia per žmogaus placentos barjerą.

Nėščiųjų moterų ekspozicijos po pirmojo trimestro (daugiau kaip 800 baigčių) ir antrojo bei trečiojo trimestrų (daugiau kaip 1 000 baigčių) duomenys nerodo abakaviro poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui. Remiantis šiais duomenimis, apsigimimo rizika nėra tikėtina.

Mitochondrijų funkcijos sutrikimas

Tyrimais *in vitro* ir *in vivo* įrodyta, kad nukleozidų ir nukleotidų analogai sukelia įvairaus sunkumo mitochondrijų pažeidimų. Pranešta apie ŽIV neužkrėstų kūdikių, kuriuos gimdoje ir (arba) po gimimo veikė nukleozidų analogai, mitochondrijų funkcijos sutrikimus (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Žindymo laikotarpiu į žiurkių pieną abakaviro ir jo metabolitų išskiriama. Abakaviro taip pat išskiriama į moters pieną. Ar saugu abakaviro vartoti mažesniems nei 3 mėn. kūdikiams, nežinoma, todėl Ziagen vartojančioms moterims kūdikio žindyti nerekomenduojama.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Tyrimų su gyvūnais duomenys abakaviro poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ziagen poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Ar dauguma gydymo metu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų yra Ziagen sukeltos, neaišku, kadangi jos gali būti susijusios ir su kitais kartu vartojamais vaistiniais preparatais nuo ŽIV infekcijos, ir su ligos procesu.

Dauguma toliau išvardytų nepageidaujamų reakcijų pasireiškia dažnai (pykinimas, vėmimas, viduriavimas, karščiavimas, letargija, bėrimas) pacientams, kurių jautrumas abakavirui yra padidėjęs. Todėl reikia atidžiai iširti, ar nėra padidėjusio jautrumo pacientams, kuriems pasireiškia bet kuris iš šių simptomų (žr. 4.4 skyrių). Labai retai buvo pranešta apie daugiaformės eritemos, Stivenso ir Džonsono sindromo ar toksinės epidermolizės atvejus, kuriais negalima paneigti padidėjusio jautrumo abakavirui. Tokiais atvejais reikia nedelsiant visam laikui nutraukti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra abakaviro, vartojimą.

Dauguma nepageidaujamų reakcijų nebuvo gydymą ribojančiomis. Naudojami toliau pateikti sutrikimų dažnio apibūdinimai: labai dažni ($> 1/10$), dažni (nuo $> 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $> 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $> 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$).

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Dažni: anoreksija.

Labai reti: pieno rūgšties acidozė.

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: galvos skausmas.

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: pykinimas, vėmimas, viduriavimas.

Reti: pankreatitas

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: išbėrimas (be sisteminių simptomų).

Labai reti: daugiaformė eritema, Stivenso ir Džonsono sindromas, toksinė epidermolizė.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: karščiavimas, letargija, nuovargis.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjusio jautrumo abakavirui reakcijos

Šios PJR požymiai ir simptomai yra išvardyti toliau. Jie buvo pastebėti arba klinikinių tyrimų metu, arba po vaistinio preparato patekimo į rinką. Požymiai ir simptomai, kurie pasireiškė **ne mažiau kaip 10 % pacientų**, yra paryškinti juodu šriftu.

Beveik visiems pacientams, kuriems pasireiškia padidėjusio jautrumo reakcijos, karščiavimas ir (arba) bėrimas (paprastai makulopapulinis bėrimas arba dilgėlinė) yra sindromo dalis, tačiau pasireiškė ir reakcijos be karščiavimo ar bėrimo. Kiti pagrindiniai simptomai yra virškinimo sutrikimų, kvėpavimo sutrikimų ar bendrieji simptomai, tokie kaip letargija ir bendrasis negalavimas.

<i>Odos</i>	Bėrimas (paprastai makulopapulinis bėrimas ar dilgėlinė).
<i>Virškinimo organų</i>	Pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, burnos išopėjimas.
<i>Kvėpavimo organų</i>	Dusulys, kosulys, gerklės skausmas, suaugusių žmonių respiracinis distreso sindromas, kvėpavimo nepakankamumas.
<i>Įvairūs</i>	Karščiavimas, letargija, bendrasis negalavimas, edema, limfadenopatija, hipotenzija, konjunktyvitas, anafilaksija.
<i>Nervų sistemos ar psichikos</i>	Galvos skausmas, parestezija.
<i>Kraujo ir limfinės sistemos</i>	Limfopenija.
<i>Kepenų ar kasos</i>	Kepenų funkcijos tyrimų rodmenų padidėjimas, hepatitas, kepenų funkcijos nepakankamumas.
<i>Skeleto ir raumenų</i>	Mialgija, retais atvejais miolizė, artralgija, kreatino fosfokinazės suaktyvėjimas.
<i>Šlapimo organų</i>	Kreatinino kiekio padidėjimas, inkstų funkcijos nepakankamumas.

Gydymą tęsiant, simptomai, susiję su PJR, sunkėja ir gali būti pavojingi gyvybei, o retais atvejais buvo mirtini.

Pakartotinai pradėtas gydymas abakaviru po pasireiškusios PJR abakavirui lemia greitą simptomų atsinaujinimą per keletą valandų. Toks PJR atsinaujinimas dažniausiai būna sunkesnis nei pirmą kartą pasireiškusi reakcija ir gali apimti gyvybei pavojingą hipotenziją bei mirtį. Panašių reakcijų nedažnai atsirado pakartotinai pradėjus gydymą abakaviru pacientams, kuriems prieš nutraukiant abakaviro vartojimą, buvo stebėtas tik vienas pagrindinis padidėjusio jautrumo simptomas (žr. pirmiau), ir taip pat labai retais atvejais pacientams, kurie buvo pradėti gydyti pakartotinai ir anksčiau nebuvo patyrę PJR simptomų (t. y. anksčiau buvo manoma, kad šie pacientai toleruoja abakavirą).

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra sunkus imuninės sistemos deficitas pradėjus kombinuotąjį antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali pasireikšti uždegiminė reakcija į simptomų nesukeliančius arba likusius sąlyginai patogeninius infekcinių ligų sukėlėjus. Be to, buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso [*Graves*] ligą ir autoimuninį hepatitą), pasireiškusių imuninės sistemos reaktyvacijos atvejais; vis dėlto tokių sutrikimų atsiradimo laikas labai skiriasi ir jie gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Kaulų nekrozė

Yra duomenų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, progresavusi ŽIV liga arba ilgalaikė KARG ekspozicija. Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčiai

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčių, susijusių su Ziagen vartojimu, atsirado nedažnai. Jų dažnumas Ziagen gydytiems ligoniams buvo toks pat, kaip placebą vartojusiems pacientams.

Vaikų populiacija

I *ARROW* tyrimą (COL105677) buvo įtraukti 1 206 ŽIV užsikrėtę nuo 3 mėnesių iki 17 metų vaikų populiacijos pacientai, 669 iš jų vartojo abakavirą ir lamivudiną arba vieną kartą, arba du kartus per parą (žr. 5.1 skyrių). Papildomų saugumo problemų vaikų populiacijos tiriamiesiems, vartojusiems vaistinio preparato dozes vieną kartą arba du kartus per parą, palyginti su suaugusiaisiais, nenustatyta.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu kai kurie ligoniai vartojo net 1 200 mg vienkartinę Ziagen dozę ir net 1 800 mg paros dozę. Papildomų nepageidaujamų reakcijų, kurios pasireiškė vartojant normalias dozes, nenustatyta. Medikamento perdozavus, reikia sekti, ar neatsiranda toksinio poveikio požymių (žr. 4.8 skyrių), ir gydyti įprastinėmis palaikomosiomis priemonėmis. Ar abakavirą galima iš organizmo pašalinti peritonine dialize arba hemodialize, nežinoma.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius, ATC kodas – J05AF06.

Veikimo mechanizmas

Abakaviras yra NRTI. Jis stipriai selektyviai slopina ŽIV-1 ir ŽIV-2 tipo virusus. Abakaviras metabolizuojamas ląstelės viduje ir susidaro aktyvus junginys karbovir 5-trifosfatas (TF). Tyrimų *in vitro* rezultatai rodo, jog abakaviras slopina ŽIV fermentą atvirkštinę transkriptazę, todėl grandinė užbaigiama ir pertraukiamas virusų replikacijos ciklas. Abakaviro, vartojamo kartu su nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI) didanozinu, emtricitabinu, lamivudinu, stavudinu, tenofoviru ar zidovudinu, ne nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriumi (NNATI) nevirapinu ar proteazės inhibitoriumi (PI) amprenaviru, antivirusinis aktyvumas ląstelių kultūrose nesumažėjo.

Atsparumas

In vitro atsparumas

In vitro ištyrus iš organizmo išskirtas abakavirui atsparias ŽIV-1 padermes, nustatyta, jog jų atvirkštinės transkriptazės kodonų srityje (kodonuose M184V, K65R, L74V ir Y115F) yra specifinių genotipinių pokyčių. Atsparių virusų *in vitro* atsiranda palyginti lėtai, tam reikalinga dauginė mutacija, kol EC₅₀, palyginti su neatsparių virusų, padidėja tiek, kad būtų kliniškai reikšminga.

In vivo atsparumas (negydyti pacientai)

Pagrindinių klinikinių tyrimų metu daugumai pacientų, kurių antivirusinis gydymas (kurio sudėtyje buvo abakaviro) buvo nesėkmingas, nebuvo nustatyta su NATI susijusių pokyčių, palyginti su pradiniais duomenimis (45 %), arba įvyko tik M184V arba M184I mutacijos (45 %). Bendras M184V arba M184I dažnis buvo didelis (54 %), o L74V (5 %), K65R (1 %) ir Y115F (1 %) mažesnis (žr. lentelėje). Nustatyta, kad zidovudino įtraukimas į gydymo schemą sumažino L74V ir K65R, pasireiškiančių naudojant abakavirą, dažnį (su zidovudinu; 0/40, be zidovudino: 15/192, 8 %).

Gydymo schema	Abakaviras+ Combivir ¹	Abakaviras+ lamivudinas+ NNATI	Abakaviras+ lamivudinas+PI (ar PI/ritonaviras)	Iš viso
Asmenų skaičius	282	1094	909	2285
Nesėkmingo antivirusinio gydymo atvejai	43	90	158	291
Genotipų gydymo metu skaičius	40 (100 %)	51 (100 %) ²	141 (100 %)	232 (100 %)
K65R	0	1 (2 %)	2 (1 %)	3 (1 %)
L74V	0	9 (18 %)	3 (2 %)	12 (5 %)
Y115F	0	2 (4 %)	0	2 (1 %)
M184V/I	34 (85 %)	22 (43 %)	70 (50 %)	126 (54 %)
TAM ³	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1. Combivir yra fiksuotų dozių lamivudino ir zidovudino derinys.
2. Priklauso trys nevirusologinės nesėkmės arba keturios nepatvirtintos virusologinio gydymo nesėkmės.
3. Asmenų skaičius, kuriems nustatyta ≥ 1 timidino analogo mutacija (TAM).

TAM galėtų pasireikšti tada, kai timidino analogai yra susiję su abakaviru. Šešių klinikinių tyrimų metaanalizė parodė, kad TAM nepasireiškė naudojant gydymo schemas, kuriose buvo abakaviras be zidovudino (0/127), tačiau pasireiškė taikant gydymo schemas, kuriose buvo abakaviras ir timidino analogas zidovudinas (22/86, 26 %).

Atsparumas in vivo (gydyti pacientai)

Kliniškai reikšmingai sumažėjęs jautrumas abakavirui nustatytas iš virusų, išskirtų iš tų pacientų, kurių organizme virusų replikacija vyko nekontroliuojamai ir kurie anksčiau buvo gydomi bei yra atsparūs kitiems nukleozidų inhibitoriams. Atliekant penkis klinikinius tyrimus, kurių metu gydymui sustiprinti buvo papildomai skirta abakaviro (ABC), 166 asmenų metaanalizė parodė, kad 123 (74 %) įvyko M184V/I, 50 (30 %) įvyko T215Y/F, 45 (27 %) įvyko M41L, 30 (18 %) įvyko K70R ir 25 (15 %) įvyko D67N mutacija. K65R nebuvo, o L74V ir Y115F pasitaikė nedažnai (≤ 3 %). Prognozuojamo genotipo logistinės regresijos modeliavimas (koreguota pagal pradinį plazmos ŽIV-1RNR [vRNR], CD4+ ląstelių skaičių, ankstesnio antivirusinio gydymo trukmę ir gydymo ciklų skaičių) parodė, kad įvykusios 3 ir daugiau atsparumo mutacijų, susijusių su NATI, turėjo ryšį su sumažėjusiu atsaku į gydymą 4-ą savaitę ($p = 0,015$) arba 4 ir daugiau mutacijų – 24-ą savaitę ($p \leq 0,012$). Be to, amino rūgšties įterpimas 69-oje vietoje arba Q151M mutacija, kuri paprastai randama kartu su A62V, V75I, F77L ir Y116F, sukelia didelio laipsnio atsparumą abakavirui.

Pradinė atvirkštinės transkriptazės mutacija	4-a savaitė (n=166)		
	n	Vidutinis vRNR pokytis (log ₁₀ c/ml)	Procentinė dalis < 400 kopijų/ml vRNR
Nėra	15	-0,96	40 %
Tik M184V	75	-0,74	64 %
Bet kuri viena NATI mutacija	82	-0,72	65 %
Bet kurios dvi NATI mutacijos	22	-0,82	32 %
Bet kurios trys NATI mutacijos	19	-0,30	5 %
Keturios ir daugiau NATI mutacijos	28	-0,07	11 %

Fenotipinis atsparumas ir kryžminis atsparumas

Fenotipinis atsparumas abakavirui atsiranda esant M184V kartu su mažiausiai viena abakaviro selektyvia mutacija arba M184V kartu su keliomis TAM. Fenotipinis kryžminis atsparumas kitiems NATI, esant tik vienai M184V mutacijai, yra ribotas. Zidovudinas, didanozidas, stavudinas ir tenofoviras išlaiko savo antiretrovirusinį poveikį tokiems ŽIV-1 variantams. Tačiau M184V kartu su K65R iš tiesų padidina kryžminį atsparumą tarp abakaviro, tenofoviro, didanozino ir lamivudino; M184V kartu su L74V padidina kryžminį atsparumą tarp abakaviro, didanozino ir lamivudino; o M184V kartu su Y115F padidina kryžminį atsparumą tarp abakaviro ir lamivudino. Tinkamas abakaviro skyrimas gali būti nustatytas, vadovaujantis dabartiniais atsparumo algoritmais.

Kryžminis atsparumas tarp abakaviro ir kitų klasių antiretrovirusinių vaistų (pvz., PI arba NNATI) pasireikšti neturėtų.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Gydymo Ziagen nauda įrodyta daugiausiai tyrimais, kurių metu anksčiau negydyti suaugę ligoniai du kartus per parą vartojo po 300 mg Ziagen kartu su zidovudinu ir lamivudinu.

Vartojimas du kartus per parą (po 300 mg)

- *Negydyti suaugusieji*

70 % suaugusių žmonių, gydytų abakaviru kartu su lamivudinu ir zidovudinu, organizme virusų kiekis tapo toks, kokio išmatuoti neįmanoma (< 400 kopijų/ml), o CD4 ląstelių padaugėjo [ITT (*intention to treat*) analizė atlikta 48-ąją gydymo savaitę].

Vieno klinikinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklų būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo suaugę ligoniai, metu buvo lygintas abakaviro, vartojamo kartu su lamivudinu bei zidovudinu, ir indinaviro, vartojamo kartu su lamivudinu ir zidovudinu, veiksmingumas. Kad 48-ąją gydymo savaitę abu gydymo būdai yra ekvivalentiški, galutinės išvados padaryti nebuvo įmanoma, kadangi daugeliui tiriamųjų gydymą reikėjo nutraukti prieš laiką (per 48 savaites gydymą nutraukė 42 % tyrime dalyvavusių ligonių). Nors atsižvelgiant į pacientų, kurių organizme virusų kiekis tapo toks, kokio nustatyti neįmanoma (≤ 400 kopijų/ml), skaičių, abakaviro, vartojamo kartu su lamivudinu bei zidovudinu, ir indinaviro, vartojamo kartu su lamivudinu ir zidovudinu, sukeltas antivirusinis poveikis buvo panašus (ITT analizės duomenys buvo atitinkamai 47 % ir 49 %, AT (*as treated*) analizės duomenys – atitinkamai 86 % ir 94 %), tačiau gydymo indinaviru kartu su minėtais preparatais rezultatai buvo geresni, ypač pacientų, kurių organizme prieš gydymą virusų buvo daug (> 100 000 kopijų/ml): gydymo abakaviru kartu su kitais preparatais ir indinaviru kartu su kitais preparatais ITT analizės duomenys buvo atitinkamai 46 % ir 55 %, AT analizės – atitinkamai 84 % ir 93 %.

Daugiacentrio, atlikto dvigubai aklų būdu, kontroliuojamo tyrimo (CNA30024) metu 654 ŽIV infekuotiems, antiretrovirusiniais preparatais negydytiems ligoniams atsitiktine tvarka buvo skirta arba po 300 mg abakaviro 2 kartus per parą kartu su 150 mg lamivudino 2 kartus per parą ir 600 mg efavireno 1 kartą per parą, arba po 300 mg zidovudino 2 kartus per parą kartu su tokiom pat lamivudino ir efavireno dozėmis. Dvigubai aklų būdu atliekamas gydymas truko ne mažiau kaip 48 savaites. ITT populiacijoje 48 gydymo savaitę 70 % abakaviro vartojusių ir 69 % zidovudino vartojusių ligonių plazmoje nustatyta ŽIV-1 RNR ≤ 50 kopijų/ml (atskaitos taškas gydymo skirtumui vertinti: 0,8, 95 % PI -6,3, 7,9). Pagal AT analizę, skirtumai tarp abiejų gydymo grupių buvo žymesni (88 % pacientų abakaviro grupėje, lyginant su 95 % pacientų zidovudino grupėje (atskaitos taškas gydymo skirtumui vertinti: -6,8, 95 % PI -11,8; -1,7)). Tačiau abiejų analizių išvados sutapo, kad nei vienos gydymo grupės rezultatai nėra prastesni.

ACTG5095 buvo atsitiktinių parinkčių (1:1:1), dvigubai aklų metodu atliekamas, placebo kontroliuojamas tyrimas su 1147 ŽIV-1 infekuotais, negavusiais antiretrovirusinio gydymo

suaugusiais pacientais, lyginantis 3 gydymo režimus : zidovudinas (ZDV), lamivudinas (3TC), abakaviras (ABC), efavirenzas (EFV) su ZDV/3TC/EFV ir su ZDV/3TC/ABC. Praėjus vidutiniškai iki 32 savaičių, gydymas trimis nukleozidais ZDV/3TC/ABC pasirodė virusologiškai menkesnis negu dvi kitos schemas nepriklausomai nuo pradinio viruso krūvio ($< \text{ar} > 100\,000$ kopijų/ml). 26 % gydomųjų ZDV/3TC/ABC, 16 % – ZDV/3TC/EFV ir 13 % gydomųjų keturiais vaistais buvo įtraukti į virusologinės nesėkmės kategoriją. (ŽIV RNR > 200 kopijų/ml). 48 savaitę asmenų su ŽIV RNR < 50 kopijų/ml santykis ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV ir ZDV/3TC/ABC/EFV režimų buvo atitinkamai 63 %, 80 % ir 86 %. Tyrimo duomenų saugumo stebėjimo komitetas sustabdė ZDV/3TC/ABC režimą dėl didesnio pacientų su virusologine nesėkme santykio. Likusieji gydymo režimai buvo tęsiami aklų metodu. Praėjus vidutiniškai 144 savaitėms 25 % asmenų iš ZDV/3TC/ABC/EFV režimo ir 26 % iš ZDV/3TC/EFV režimo buvo priskirti virusologinės nesėkmės kategorijai. Tarp šių dviejų režimų nebuvo reikšmingo skirtumo, vertinant, kada atsirado pirmoji virusologinė nesėkmė ($p = 0,73$, *log-rank* testas). Šio tyrimo metu ABC pridėjimas prie ZDV/3TC/EFV reikšmingiau nepadidino efektyvumo.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virusologinė nesėkmė (ŽIV RNR > 200 kopijų/ml)	32 savaitės	26 %	16 %	13 %
	144 savaitės	-	26 %	25 %
Virusologinė sėkmė (48 savaitės ŽIV RNR < 50 kopijų/ml)		63 %	80 %	86 %

- *Gydyti suaugusieji*

Tuo atveju, kai suaugę žmonės, kurių organizme antiretrovirusinių preparatų ekspozicija buvo vidutinė, kartu su jais pradėjo vartoti ir abakavirą, nauda virusų kiekio mažėjimui buvo vidutinė (16 gydymo savaitę vidutinis pokytis buvo 0,44 $\log_{10}$ kopijų/ml).

Pacientams, vartojantiems didelės NRTI dozės, abakavirą sukeltas poveikis buvo labai silpnas. Vadinasi, naujo antiretrovirusinių preparatų derinio naudos dydis priklauso nuo prieš tai vartotų medikamentų ir gydymo jais trukmės, kadangi galimas išlikusių ŽIV-1 kryžminis atsparumas abakavirui.

Vartojimas vieną kartą per parą (600 mg)

- *Negydyti suaugusieji*

Abakavirą skyrimą vieną kartą per parą palaiko 48 savaites trukęs daugiacentris, atliktas dvigubai aklų būdu, kontroliuojamas tyrimas (CNA30021), kuriame dalyvavo 770 ŽIV infekuotų antiretrovirusiniais preparatais negydytų suaugusių žmonių. Daugiausiai jų buvo simptomų nejaučiantys ŽIV infekuoti ligoniai (A stadijos pagal CDC [angl. *Centre for Disease Control and Prevention* – ligos kontrolės ir profilaktikos centro] klasifikaciją). Atsitiktine tvarka jie buvo suskirstyti į dvi grupes: vieniems skirta po 600 mg abakavirą 1 kartą per parą kartu su efavirenzu ir lamivudinu 1 kartą per parą, kitiems – po 300 mg abakavirą 2 kartus per parą kartu su efavirenzu ir lamivudinu 1 kartą per parą. Abiejose grupėse nustatytas panašus klinikinis efektas (atskaitos taškas gydymo skirtumui vertinti –1,7, 95 % PI –8,4, 4,9). Vertinant šiuos rodiklius, kai patikimumas yra 95 %, galima daryti išvadą, kad kai dozuojama 2 kartus per parą, tikrasis skirtumas yra ne didesnis kaip 8,4 %. Šis galimas skirtumas yra pakankamai mažas, kad būtų galima daryti bendrą išvadą apie abakavirą vartojimo du kartus per parą pranašumą prieš vartojimą vieną kartą per parą.

Abiejose gydymo grupėse nustatytas panašiai žemas bendras nesėkmingo antivirusinio gydymo (virusų kiekis > 50 kopijų/ml) dažnis (vaisto skiriant 1 kartą per parą – 10 %, skiriant 2 kartus per parą – 8 %). Atliekant genotipinę nedaugelio pavyzdžių analizę, nustatyta didesnio su NATI susijusių mutacijų dažnio tendencija, jei vaisto skiriama vieną kartą per parą. Griežtų išvadų daryti negalima, nes šio tyrimo duomenys yra riboti. Šiuo metu trūksta duomenų apie ilgalaikį (ilgiau kaip 48 savaites) abakavirą vartojimą vieną kartą per parą.

- *Gydyti suaugusieji*

CAL30001 tyrimo metu 182 anksčiau nuo ŽIV nesėkmingai gydyti pacientai buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į dvi grupes: vieniems skirta fiksuotos dozės abakaviro ir lamivudino derinys (FDC) vieną kartą per parą, kitiems – 300 mg abakaviro 2 kartus per parą ir 300 mg lamivudino vieną kartą per parą. Visiems ligoniams papildomai skirta tenofoviro ir PI arba NNATI; jie gydyti 48 savaites. Tyrimo rezultatai, pagrįsti panašiu ŽIV-1 RNR kiekio sumažėjimu pagal vidutinio ploto po kreive (AUC) ir pradinio kiekio skirtumą (AAUCMB, $-1,65 \log_{10}$ kopijų/ml ir $-1,83 \log_{10}$ kopijų/ml, atitinkamai, 95 % PI $-0,13, 0,38$), rodo, kad gydymas FDC nėra prastesnis už gydymą abakaviru 2 kartus per parą. Taip pat abiejose grupėse (ketinamų gydyti populiacijoje) buvo panašūs ligonių santykis, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml (50 % ir 47 %) ir < 400 kopijų/ml (54 % ir 57 %). Kadangi abiejose grupėse tyrime dalyvavo tik saikingai gydyti ligoniai, turintys nevienodą pradinį virusų kiekį, šiuos rezultatus reikėtų interpretuoti atsargiai.

ESS30008 tyrimo metu 260 pacientų, kuriems virusų slopinimas pasiektas skiriant du kartus per parą po 300 mg abakaviro ir 150 mg lamivudino bei PI arba NNATI, atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į dvi grupes: vieni toliau buvo gydomi šiuo režimu, kitiems 48 savaites skirta abakaviro ir lamivudino derinys (FDC) kartu su PI arba NNATI. Rezultatai, pagrįsti asmenų santykiu grupėje, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml (atitinkamai 95 % ir 85 %, 95 % PI $-2,7; 13,5$), rodo, kad gydant FDC gaunami panašūs (ne prastesni) antivirusinio gydymo rezultatai, nei gydant abakaviru ir lamivudinu.

Papildoma informacija

Ar saugu ir veiksminga Ziagen vartoti kartu su keliais kitais medikamentais, ypač su NNATI, galutinai nenustatyta.

Abakaviro patenka į smegenų skystį (žr. 5.2 skyrių). Įrodyta, jog jame medikamentas mažina ŽIV-1 RNR kiekį, tačiau poveikio AIDS sergančių ligonių, kuriems buvo pasireiškęs demencijos kompleksas, nervų ir psichikos veiklai nepastebėta.

Vaikų populiacija

Atsitiktinis gydymo planų palyginimas, įskaitant abakaviro ir lamivudino dozavimo vieną kartą per parą plano palyginimą su dozavimo du kartus per parą planu, buvo atliktas daugelyje centrų vykdyto atsitiktinių imčių kontroliuojamojo tyrimo, kuriame dalyvavo ŽIV užsikrėtę vaikų populiacijos pacientai, metu. Į *ARROW* tyrimą (COL105677) buvo įtraukti 1 206 nuo 3 mėnesių iki 17 metų vaikų populiacijos pacientai ir vartojo vaistinio preparato dozes, atsižvelgiant į Pasaulinės sveikatos organizacijos gydymo gairėse (Kūdikių ir vaikų ŽIV infekcijos antiretrovirusinis gydymas, 2006) nurodytas dozavimo pagal kūno masę rekomendacijas. Po 36 savaičių gydymo pagal abakaviro ir lamivudino dozavimo du kartus per parą planą kriterijus atitinkantiems 669 tiriamiesiems atsitiktiniu būdu buvo paskirta arba toliau ne trumpiau kaip 96 savaites vartoti abakavirą ir lamivudiną pagal dozavimo du kartus per parą planą, arba gydymo planas buvo pakeistas į abakaviro ir lamivudino dozavimo vieną kartą per parą planą. Pažymėtina, kad nėra šio tyrimo klinikinių duomenų apie jaunesnius kaip vienerių metų kūdikius. Duomenų suvestinė pateikta toliau esančioje lentelėje.

Virusologinis atsakas, pagrįstas mažesne kaip 80 kopijų mililitre ŽIV-1 RNR koncentracija plazmoje 48-ąją ir 96-ąją savaitėmis, vartojant atsitiktiniu būdu paskirtą abakaviro ir lamivudino dozę vieną kartą per parą, palyginti su vartojimu du kartus per parą *ARROW* tyrimo metu (stebėjimo analizė)

	Du kartus per parą N (%)	Vieną kartą per parą N (%)
0 savaitė (po ≥ 36 savaičių gydymo)		
ŽIV-1 RNR plazmoje < 80 kopijų/ml	250/331 (76)	237/335 (71)

Rizikos skirtumas (vieną kartą per parą / du kartus per parą)	-4,8 % (95 % PI nuo -11,5 % iki +1,9 %), p=0,16	
48-ąją savaitę		
ŽIV-1 RNR plazmoje < 80 kopijų/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Rizikos skirtumas (vieną kartą per parą / du kartus per parą)	-1,6 % (95 % PI nuo -8,4 % iki +5,2 %), p=0,65	
96-ąją savaitę		
ŽIV-1 RNR plazmoje < 80 kopijų/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Rizikos skirtumas (vieną kartą per parą / du kartus per para)	-2,3 % (95 % PI nuo -9,3 % iki +4,7 %), p=0,52	

Įrodyta, kad abakaviro + lamivudino dozavimo vieną kartą per parą grupėje gydymasis poveikis buvo ne blogesnis už poveikį dozavimo du kartus per parą grupėje, atsižvelgiant į prieš tyrimą nustatytą ne blogesnio poveikio -12 % ribą, įvertinus svarbiausiąją vertinamąją baigtį < 80 kopijų/ml 48-ąją savaitę ir 96-ąją savaitę (antrinė vertinamoji baigtis) bei visas kitas tirtas ribines vertes (< 200 kopijų/ml, < 400 kopijų/ml, < 1 000 kopijų/ml), ir visi tiriamieji jautėsi gerai šiose ne blogesnio poveikio ribose. Heterogeniškumo dozuojant vieną kartą per parą, palyginti su dozavimu du kartus per parą tyrimų duomenų pogrupiuose analizė parodė, kad lytis, amžius ar virusų koncentracija atsitiktinės atrankos metu nedaro reikšmingos įtakos duomenims. Išvados, pagrindžiančios ne blogesnę poveikį, nepriklausė nuo analizės metodo.

Atskiro tyrimo, kurio metu nekoduoju būdu buvo palygintas vaikų gydymas nukleozidų analogų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NATI) deriniais (kartu koduoju būdu vartojant nelfinavirą arba jo nevartojant), duomenimis, didesnės dalies abakaviru ir lamivudinu (71 %) arba abakaviru ir zidovudinu (60 %) gydytų tiriamųjų ŽIV-1 RNR koncentracijos 48-ąją savaitę buvo ≤ 400 kopijų/ml, palyginti su tais, kurie buvo gydyti lamivudinu ir zidovudinu (47 %) [p = 0,09, numatytų gydyti (ITT) pacientų duomenų analizė]. Panašiai didesnės dalies vaikų, gydytų deriniais, kurių sudėtyje buvo abakaviras, ŽIV-1 RNR koncentracijos 48-ąją savaitę buvo ≤ 50 kopijų/ml (atitinkamai 53 %, 42 % ir 28 %, p = 0,07).

Remiantis farmakokinetikos tyrimo (*PENTA 15*) duomenimis, keturių jaunesnių kaip 12 mėnesių tiriamųjų, kuriems buvo kontroliuojamas virusologinis atsakas, gydymas abakaviro ir lamivudino geriamuoju tirpalu iš dozavimo du kartus per parą plano buvo pakeistas į dozavimo vieną kartą per parą planą. Trijų tiriamųjų virusų koncentracijos buvo neišmatuojamos, o vieno plazmoje buvo išmatuota 900 kopijų/ml ŽIV-RNR koncentracija 48-ąją savaitę. Saugumo problemų šiems tiriamiesiems nepastebėta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgertas abakaviras absorbuojamas greitai ir gerai, absoliutus biologinis prieinamumas suaugusių žmonių organizme yra 83 %. Išgėrus abakaviro tablečių, didžiausia koncentracija kraujyje (C_{max}) atsiranda maždaug po 1,5 val. (t_{max}), išgėrus tirpalo – maždaug po 1 val.

Vartojant terapines dozes (po 300 mg 2 kartus per parą), nusistovėjus pusiausvyrai abakaviro vidutinė (CV) C_{max} ir C_{min} yra atitinkamai 3,00 µg/ml (30 %) ir 0,01 µg/ml (99 %). Dozuojant kas 12 valandų vidutinis (CV) AUC buvo 6,02 µg•val./ml (29 %), kuris atitinka paros AUC apie 12,0 µg•val./ml. Išgėrus tirpalo, C_{max} būna šiek tiek didesnė nei išgėrus tablečių. Išgėrus 600 mg abakaviro tabletę, abakaviro vidutinė (CV) C_{max} buvo apie 4,26 µg/ml (28 %), o vidutinis (CV) AUC_{∞} – 11,95 µg•val./ml (21 %).

Maistas lėtina absorbciją, mažina $C_{\max}$, tačiau bendras vaisto kiekis kraujo plazmoje, t. y. AUC, nekinta. Vadinasi, medikamento galima gerti tiek valgymo metu, tiek nevalgius.

Tikėtina, kad smulkintų tablečių vartojimas kartu su nedideliu pusiau skysto maisto arba skysčio kiekiu nepaveiks farmacinės kokybės ir nepakeis klinikinio poveikio. Ši išvada paremta fiziocheminiais ir farmakokinetiniais duomenimis, darant prielaidą, kad pacientas susmulkina ir ištirpina 100 % tabletes ir nedelsdamas praryja.

Pasiskirstymas

Į veną įjekuoto abakaviro tariamasis pasiskirstymo tūris yra maždaug 0,8 l/kg, vadinasi, medikamentas lengvai patenka į organizmo audinius.

Tyrimais su ŽIV užsikrėtusiais pacientais nustatyta, jog abakaviras gerai patenka į smegenų skystį, kuriame jo koncentracija būna 30-44 % AUC reikšmės. Vartojant abakaviro po 600 mg 2 kartus per parą, $C_{\max}$ būna 9 kartus didesnė už IC_{50} (0,08 µg/ml, arba 0,26 µmol).

Tyrimų *in vitro* rezultatai rodo, jog tuo metu, kai koncentracija yra terapinė, prie žmogaus kraujo plazmos baltymų jungiasi maždaug 49 % abakaviro. Vadinasi, jo ir medikamentų, atpalaiduojančių kitus preparatus iš junginių su baltymais, sąveikos tikimybė yra maža.

Biotransformacija

Abakaviras daugiausiai metabolizuojamas kepenyse. Apie 2 % dozės išsiskiria su šlapimu nepakitusio medikamento pavidalu. Metabolizmo, veikiant alkoholdehidrogenazei ir vykstant gliukuronizacijai, metu atsiranda 5'-karboksirūgštis ir 5'-gliukuronidas. Šie junginiai sudaro 66 % paskirtos vaisto dozės. Jie išskiriami su šlapimu.

Eliminacija

Vidutinė abakaviro pusinės eliminacijos trukmė yra maždaug 1,5 val. 300 mg dozę vartojant 2 kartus per parą, abakaviro pastebimai organizme nesikaupia. Preparatas eliminuojamas vykstant metabolizmui kepenyse, metabolitai išskiriami daugiausiai pro inkstus. Su šlapimu nepakitusio vaisto bei metabolitų pavidalu išsiskiria 83 % dozės, likusi dalis eliminuojama su išmatomis.

Farmakokinetika ląstelėje

Tiriant 20 ŽIV infekuotų pacientų, kurie vartojo po 300 mg abakaviro 2 kartus per parą, prieš 24 valandų mėginių ėmimo laikotarpį išgėrus tik vieną 300 mg dozę, geometrinis vidutinis galutinis karbavir-TF pusinės eliminacijos periodas ląstelėje buvo 20,6 valandos, o geometrinis vidutinis abakaviro pusinės eliminacijos periodas plazmoje buvo 2,6 valandos. Kryžminio tyrimo su 27 ŽIV infekuotais pacientais metu nustatyta, kad intraląstelinė karboviro-TP ekspozicija buvo didesnė skiriant abakavirą po 600 mg vieną kartą per parą ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{\max 24,ss} + 99\%$ ir $C_{trough} + 18\%$) negu skiriant jį po 300 mg du kartus per parą. Apskritai šie duomenys pagrindžia abakaviro 600 mg vartojimą vieną kartą per parą gydant ŽIV infekuotus ligonius. Be to, vieną kartą per parą skiriamo abakaviro efektyvumą ir saugumą įrodė pagrindinis klinikinis tyrimas (CNA30021 – žr. Klinikinė patirtis).

Ypatingų populiacijų pacientai

Kepenų funkcijos sutrikimas

Abakaviras daugiausiai metabolizuojamas kepenyse. Farmakokinetikos tyrimų rezultatai rodo, jog lengvu kepenų sutrikimu (*Child-Pugh* skalės duomenys yra 5-6) sergančių ligonių, išgėrusių vieną 600 mg dozę, AUC mediana (ribos) buvo 24,1 (nuo 10,4 iki 54,8) µg•val./ml. Rezultatai parodė, kad organizme abakaviro AUC buvo 1,89 (1,32; 2,7) karto didesnis (90 % PI), o pusinės eliminacijos

laikas – 1,58 (1,22; 2,04) karto ilgesnis. Lengvu kepenų sutrikimu sergantiems žmonėms dozės mažinimo rekomendacijų pateikti neįmanoma, kadangi tyrimų metu jų organizme preparato ekspozicija buvo labai nevienoda.

Abakaviras nerekomenduojamas pacientams, sergantiems vidutiniu ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Abakaviras daugiausiai metabolizuojamas kepenyse. Su šlapimu nepakitusio vaisto pavidalu išsiskiria tik apie 2 % dozės. Pacientų, kuriems yra galutinė inkstų ligos stadija, organizme abakaviro farmakokinetika yra tokia pat kaip žmonių, kurių inkstų funkcija normali. Vadinasi, ligoniams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės mažinti nereikia. Remiantis nedidele patirtimi, galima teigti, jog žmonių, kuriems yra galutinė inkstų ligos stadija, abakaviru gydyti negalima.

Vaikų populiacija

Su vaikais atliktų klinikinių tyrimų duomenys rodo, jog vaikų organizme abakaviras, vartojant geriamojo tirpalo arba tablečių farmacines formas, absorbuojamas greitai ir gerai. Vartojant tokias pat abiejų farmacinių formų dozes, abakaviro koncentracijos plazmoje buvo tokios pat. Vaikų, vartojusių abakaviro geriamąjį tirpalą pagal rekomenduojamą dozavimo planą, plazmoje buvo pasiekta į suaugusiųjų panaši abakaviro ekspozicija. Vaikų, vartojusių abakaviro geriamąsias tabletes pagal rekomenduojamą dozavimo planą, plazmoje buvo pasiekta didesnė abakaviro ekspozicija nei vaikų, vartojusių geriamąjį tirpalą, plazmoje, nes skiriant tablečių formą, buvo vartotos didesnės mg/kg dozės.

Saugumo tyrimų duomenų, kuriais remiantis būtų galima rekomenduoti Ziagen gydyti jaunesnius kaip trijų mėnesių kūdikius, nepakanka. Turimi riboti duomenys rodo, kad vartojant 2 mg/kg kūno masės geriamojo tirpalo dozes jaunesniems kaip 30 parų naujagimiams, AUC būna toks pat arba didesnis už 8 mg/kg kūno masės geriamojo tirpalo dozę vartojančių vyresnių vaikų.

Farmakokinetikos (FK) duomenys buvo sukaupti 3 farmakokinetikos tyrimų (*PENTA 13*, *PENTA 15* ir *ARROW* tyrimų FK dalis), kuriuose dalyvavo jaunesni kaip 12 metų vaikai, metu. Duomenys pateikti toliau esančioje lentelėje.

Abakaviro AUC₍₀₋₂₄₎ (µg•val./ml) plazmoje susidarius pusiausvyrinei koncentracijai ir statistinio palyginimo, vartojant vaistinį preparatą vieną kartą arba du kartus per parą per burną įvairių

tyrimų metu, suvestinė

Tyrimas	Amžiaus grupė	16 mg/kg abakaviro dozės vartojimas vieną kartą per parą Geometrinis vidurkis (95 % PI)	8 mg/kg abakaviro dozės vartojimas du kartus per parą Geometrinis vidurkis (95 % PI)	Vartojimo vieną kartą per parą palyginimas su vartojimu du kartus per parą Apibendrintojo mažiausiųjų kvadratų įvertinio vidutinis santykis (90 % PI)
<i>ARROW</i> tyrimo FK dalies I dalis	Nuo 3 iki 12 metų (N = 36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89-1,08)
<i>PENTA</i> 13	Nuo 2 iki 12 metų (N = 14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
<i>PENTA</i> 15	Nuo 3 iki 36 mėnesių (N = 18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

Remiantis *PENTA* 15 duomenimis, keturių jaunesnių kaip 12 mėnesių tiriamųjų, kurie vietoj abakaviro vartojimo du kartus per parą plano perėjo prie vartojimo vieną kartą per parą plano (žr. 5.1 skyrių), geometrinis abakaviro AUC₍₀₋₂₄₎ plazmoje vidurkis (95 % PI) buvo 15,9 (8,86, 28,5) µg•val./ml, dozuoiant vieną kartą per parą, ir 12,7 (6,52, 24,6) µg•val./ml), dozuoiant du kartus per parą.

Senyvi žmonės

Vyresnių kaip 65 metų žmonių organizme abakaviro farmakokinetika netirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tyrimų su bakterijomis metu mutageninio abakaviro poveikio nepastebėta, tačiau žmogaus limfocitų chromosomų aberacijos tyrimo *in vitro*, pelių limfomos tyrimo bei mikrobranduolių testo *in vivo* rezultatai rodo, jog toks aktyvumas galimas. Žinoma, kad toks pat aktyvumas būdingas ir kitiems nukleozidų analogams. Gauti duomenys rodo, jog tuo atveju, kai koncentracija didelė, abakaviras *in vitro* ir *in vivo* šiek tiek pažeidžia chromosomas.

Kancerogeninio poveikio tyrimų metu enteriniu būdu abakaviro vartojusioms pelėms ir žiurkėms dažniau atsiradavo piktybinių ir gerybinių auglių. Abiejų rūšių gyvūnų patinams atsirado apyvarpės liaukų, patelėms – varputės liaukų piktybinių auglių. Žiurkių patinams atsirado ir skydliaukės, patelėms – kepenų, šlapimo pūslės, limfmazgių bei poodžio piktybinių auglių.

Dažniausiai tokių auglių atsirado didžiausią tirtą abakaviro paros dozę vartojusiems gyvūnams, t. y. 330 mg/kg kūno svorio dozę vartojusioms pelėms ir 600 mg/kg kūno svorio dozę vartojusioms žiurkėms. Išimtį sudaro tik apyvarpės liaukų auglys, kadangi jis atsirado pelėms, vartojusioms 110 mg/kg kūno svorio paros dozę. Pelių ir žiurkių organizme preparato ekspozicija, nesukelianti kancerogeninio poveikio, buvo atitinkamai 3 ir 7 kartus didesnė negu gydomų žmonių organizme. Nors kol kas nežinoma, ar abakaviras gali sukelti kancerogeninį poveikį žmogui, bet remiantis šiais rezultatais, galima teigti, jog gydymo nauda viršija kancerogeninio poveikio pasireiškimo pavojų.

Ikiklinikiniais toksinio poveikio tyrimais nustatyta, jog žiurkėms ir beždžionėms dėl abakaviro poveikio padidėjo kepenų svoris. Ar šie duomenys reikšmingi klinikai, nežinoma. Klinikinių tyrimų metu toksinio poveikio kepenims nepastebėta. Kad žmogaus organizme abakaviras indukuotų savo paties arba kitų kepenyse metabolizuojamų medikamentų metabolizmą, taip pat nepastebėta.

Pelėms ir žiurkėms, abakaviro vartojusioms 2 metus, pasireiškė lengva miokardo degeneracija. Tokių gyvūnų organizme preparato ekspozicija buvo 7-24 kartus didesnė negu gydomų žmonių. Ar minėtų tyrimų rezultatai reikšmingi klinikai, nenustatyta.

Toksinio poveikio dauginimosi funkcijai tyrimų metu žiurkių (bet ne triušių) embrionui ir vaisiui pasireiškė toksinis poveikis: sumažėjo vaisiaus kūno svoris, atsirado edema, skeleto sklaidos trūkumų, vaisius anksti nugaišo gimdoje, atsivesta negyvų jauniklių. Remiantis toksinio poveikio gyvūnų embrionui ir vaisiui tyrimo rezultatais, išvados apie galimą teratogeninį poveikį padaryti neįmanoma.

Tyrimų metu žiurkių patinų ir patelių vaisingumo medikamentas nesutrikdė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė

Karboksimetilkrakmolo natrio druska

Magnio stearatas

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Plėvelė

Triacetinas

Hipromeliozė

Titano dioksidas

Polisorbatas 80

Geltonasis geležies oksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

60 tablečių, supakuotų į vaikų sunkiai atidaromas (polivinilchlorido/aliuminio/popieriaus) lizdines plokšteles.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/99/112/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 1999 m. liepos mėn. 8 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2014 m. kovo mėn. 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ziagen 20 mg/ml geriamasis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename mililitre geriamojo tirpalo yra 20 mg abakaviro (sulfato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:

Sorbitolis (E420) – 340 mg/ml

Metilo parahidroksibenzoatas (E218) – 1,5 mg/ml

Propilo parahidroksibenzoatas (E216) – 0,18 mg/ml

Propilenglikolis (E1520) 50 mg/ml

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamasis tirpalas

Geriamasis tirpalas yra vandeninis, skaidrus ar šiek tiek opalinis, gelsvos spalvos tirpalas, kuris, laikui bėgant, gali tapti rudos spalvos.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ziagen kartu su kitais antiretrovirusiniais preparatais gydoma žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija suaugusiems, paaugliams ir vaikams (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Gydymo šiuo vaistiniu preparatu nauda įrodyta daugiausiai tyrimais, kurių metu anksčiau negydytiems suaugusiems ligoniams du kartus per parą skirtas kombinuotas gydymas (žr. 5.1 skyrių).

Prieš pradedant gydymą abakaviru kiekvienas ŽIV infekuotas pacientas nepriklausomai nuo jo rasės, turi būti patikrintas, ar nėra HLA-B*5701 alelio nešiotojas (žr. 4.4 skyrių). Abakaviro negalima vartoti pacientams, kurie yra HLA-B*5701 alelio nešiotojai.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Ziagen gali skirti tik gydytojas, turintis ŽIV ligos gydymo patirties.

Ziagen galima gerti valgant arba be maisto.

Taip pat yra tiekiamas ir tablečių formos Ziagen.

Suaugusiems, paaugliams ir vaikams (kurie sveria ne mažiau kaip 25 kg)

Rekomenduojama Ziagen dozė yra 600 mg (30 ml) per parą. Šią dozę galima skirti arba po 300 mg (15 ml) du kartus per parą, arba po 600 mg (30 ml) vieną kartą per parą (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vaikams nuo vienerių metų. Rekomenduojama dozė yra 8 mg/kg kūno masės du kartus per parą arba 16 mg/kg kūno masės vieną kartą per parą iki didžiausios 600 mg (30 ml) visos paros dozės.

Kūdikams nuo trijų mėnesių iki vienerių metų. Rekomenduojama dozė yra 8 mg/kg kūno masės du kartus per parą. Jeigu neįmanoma vartoti pagal dozavimo du kartus per parą planą, galima apsvarstyti dozavimo vieną kartą per parą plano (16 mg/kg kūno masės per parą) skyrimą, atsižvelgiant į tai, kad duomenys apie šios populiacijos pacientų gydymą pagal dozavimo vieną kartą per parą planą yra labai riboti (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Jaunesni kaip trijų mėnesių kūdikiai. Vartojimo jaunesniems kaip trijų mėnesių kūdikiams patirties yra nedaug (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems dozavimo du kartus per parą planas keičiamas į dozavimo vieną kartą per parą planą, vieną kartą per parą vartoti rekomenduojamą dozę (kaip aprašyta pirmiau) reikia išgerti, praėjus maždaug 12 valandų po paskutiniosios du kartus per parą vartotos dozės, ir toliau gerti vieną kartą per parą vartoti rekomenduojamą dozę (kaip aprašyta pirmiau) maždaug kas 24 valandas. Jeigu vėl reikia grįžti prie dozavimo du kartus per parą plano, pacientams reikia išgerti du kartus per parą vartoti rekomenduojamą dozę, praėjus maždaug 24 valandoms po paskutiniosios vieną kartą per parą vartotos dozės.

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Žmonėms, kurių inkstų funkcija sutrikusi, Ziagen dozės keisti nereikia, tačiau ligonių, kuriems yra galutinė inkstų ligos stadija, Ziagen vartoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Daugiausia abakaviro metabolizuojama kepenyse. Pacientams, kurie serga lengvu kepenų funkcijos sutrikimu (Child-Pugh skalės duomenys yra 5-6), galutinių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima. Apie pacientų, sergančių vidutiniu ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, gydymą abakaviru klinikinių duomenų nėra, todėl jų šiuo vaistiniu preparatu gydyti nerekomenduojama, išskyrus atvejus, kai toks gydymas neabejotinai būtinas. Jeigu abakaviru gydomas pacientas serga lengvu kepenų funkcijos sutrikimu, pacientą reikia atidžiai stebėti, įskaitant, jei įmanoma, abakaviro koncentracijos plazmoje stebėjimą (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Senyvi žmonės

Duomenų apie abakaviro farmakokinetiką vyresnių nei 65 metų žmonių organizme nėra.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas abakavirui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Žr. 4.4 ir 4.8 skyrius.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjusio jautrumo reakcijos (žr. 4.8 skyrių)

Abakaviras yra susijęs su padidėjusio jautrumo reakcijų (PJR) (žr. 4.8 skyrių), kurioms būdingas karščiavimas ir (arba) bėrimas, pasireiškiantys kartu su kitais simptomais, kurie rodo daugelio organų pažeidimą, rizika. Vartojant abakavirą, buvo stebėtos PJR, kai kurios iš jų kėlė pavojų gyvybei ir retais atvejais buvo mirtinos, kai nebuvo tinkamai gydytos. Didelė PJR abakavirui pasireiškimo rizika yra pacientams, kurių yra teigiami HLA-B*5701 alelio testo duomenys. Vis dėlto mažesniu dažnumu buvo pranešta apie PJR abakavirui, pasireiškusias pacientams, kurie nėra šio alelio nešiotojai.

Todėl reikia laikytis tokios tvarkos:

- prieš pradedant gydymą, būtina visada aprašyti HLA-B*5701 būklę;

- Ziagen negalima pradėti vartoti pacientams, turintiems HLA-B*5701 alelį, ar HLA-B*5701 alelio neturintiems pacientams, kuriems buvo įtarta PJR abakavirui ankstesnio gydymo pagal planą, kurio sudėtyje buvo abakaviras (pvz., vartojant Kivexa, Trizivir, Triumeq), metu;
- įtarus PJR, **reikia nedelsiant nutraukti Ziagen vartojimą** net tais atvejais, kai nėra aptikto HLA-B*5701 alelio. Vėlavimas nutraukti gydymą Ziagen prasidėjus padidėjusio jautrumo reakcijai gali lemti gyvybei pavojingą reakciją;
- nutraukus gydymą Ziagen dėl įtariamos PJR, **daugiau niekada negalima atnaujinti Ziagen ar kitų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra abakaviro** (pvz.: Kivexa, Trizivir, Triumeq), **vartojimo**;
- po įtariamos PJR abakavirui pasireiškimo pakartotinai pradėtas gydymas vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra abakaviro, gali lemti greitą simptomų atsinaujinimą per keletą valandų. Tokie atsinaujinę simptomai dažniausiai būna sunkesni nei pasireiškę pirmą kartą ir gali apimti gyvybei pavojingą hipotenziją bei mirtį;
- kad būtų išvengta pakartotinio abakaviro pavartojimo, pacientams, kuriems buvo įtarta PJR, reikia nurodyti, kad sunaikintų likusį Ziagen geriamąjį tirpalą.
- PJR abakavirui klinikinis apibūdinimas

PJR abakavirui buvo gerai apibūdintos klinikinių tyrimų ir stebėjimo po vaistinio preparato registracijos metu. Simptomai paprastai pasireiškė per pirmąsias šešias savaites (pirmųjų simptomų atsiradimo laiko mediana – 11 parų) nuo gydymo abakaviru pradžios, **nors tokių reakcijų gali atsirasti bet kuriuo gydymo laikotarpiu.**

Beveik visais PJR abakavirui atvejais pasireiškia karščiavimas ir (arba) bėrimas. Kiti požymiai ir simptomai, kurie buvo stebėti pasireiškusi PJR abakavirui, yra išsamiai aprašyti 4.8 skyriuje („Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“), įskaitant kvėpavimo ir virškinimo sutrikimų simptomus. Svarbu, kad dėl šių simptomų vietoj PJR **gali būti klaidingai diagnozuota kvėpavimo organų liga (pneumonija, bronchitas, faringitas) ar gastroenteritas.**

Gydymą tęsiant, simptomai, susiję su PJR, sunkėja ir gali būti pavojingi gyvybei. Nutraukus abakaviro vartojimą, šie simptomai paprastai išnyksta.

Retais atvejais pacientams, kurie nutraukė abakaviro vartojimą dėl kitokių priežasčių nei PJR, atnaujinus gydymą abakaviru, taip pat per keletą valandų pasireiškė gyvybei pavojingos reakcijos (žr. 4.8 skyriuje skyrelį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“). Gydymą abakaviru tokiems pacientams galima atnaujinti tik tokioje aplinkoje, kurioje yra lengvai prieinama medicininė pagalba.

Mitochondrijų disfunkcija dėl poveikio prieš gimimą

Nukleozidų / nukleotidų analogai gali įvairiu laipsniu paveikti mitochondrijų funkciją, šis poveikis ryškiausias būna vartojant stavudiną, didanoziną ir zidovudiną. Kai kuriems ŽIV neužkrėstiems kūdikiams, paveiktiems nukleozidų analogais prieš gimimą ir/ar po jo, pasireiškė mitochondrijų disfunkcija; šie atvejai daugiausia buvo susiję su gydymo režimu, kurių sudėtyje yra zidovudino, taikymu. Svarbiausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų, buvo hematologiniai (anemija, neutropenija) ir metaboliniai (hiperlaktatemija, hiperlipazemija) sutrikimai. Šie reiškiniai dažnai būdavo laikini. Retai gauta pranešimų apie vėlai prasidėjusius neurologinius sutrikimus: hipertenziją, traukulius, elgesio sutrikimus. Kol kas nėra žinoma, ar tokie neurologiniai sutrikimai yra laikini, ar išlieka visam laikui. Į šiuos duomenis reikia atsižvelgti, tiriant kiekvieną vaiką, kuris iki gimimo buvo paveiktas nukleozidų / nukleotidų analogais ir kuriam nustatoma sunkių nežinomos etiologijos klinikinių reiškinių, ypač neurologinių reiškinių. Dėl šių duomenų šalyje galiojančių nacionalinių rekomendacijų skirti antiretrovirusinių preparatų nėščioms moterims, kad būtų išvengta vaisiaus užkrėtimo ŽIV, keisti nereikia.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Pankreatitas

Kai kuriems abakaviru gydomiems žmonėms pasireiškė pankreatitas, tačiau priežastinis jo ryšys su šio vaistinio preparato vartojimu nenustatytas.

Gydymas trimis nukleozidų analogais

Pacientus, kurių organizme virusų yra daug (> 100 000 kopijų/ml), trimis antivirusiniais preparatais - abakaviru, lamivudinu ir zidovudinu – galima gydyti tik atidžiai apsvarsčius (žr. 5.1 skyrių).

Yra pranešimų apie dažną nesėkmingą antivirusinį gydymą bei atsparumo atsiradimą ankstyvoje stadijoje, kai abakaviru buvo skiriama kartu su tenofoviro dizoproksilio fumaratu ir lamivudinu vieną kartą per parą.

Kepenų liga

Ziagen saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurių kepenų funkcija yra labai sutrikusi, nenustatytas. Ziagen nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems vidutiniu ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Keliais antiretrovirusiniais preparatais gydomiems ligoniams, kuriems prieš pradedant gydymą buvo kepenų funkcijos sutrikimas, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą, dažniau sutrinka kepenų funkcija, todėl juos reikia įprastiniu būdu stebėti. Jeigu kepenų liga sunkėja, gydymą būtina laikinai arba visam laikui nutraukti.

Pacientai, kurie kartu yra užsikrėtę lėtine B arba C hepatito virusų infekcija

Lėtiniu B ar C hepatitu sergantiems ir kombinuotą antiretrovirusinį gydymą gaunantiems pacientams yra padidėjusi sunkių ir galimai mirtinų nepageidaujamų su kepenimis susijusių reakcijų rizika. Jei tuo pačiu metu taikomas antivirusinis gydymas nuo B ar C hepatito, reikia peržiūrėti informaciją apie atitinkamus vaistinius preparatus.

Inkstų liga

Jeigu yra galutinė inkstų ligos stadija, šiuo medikamentu gydyti irgi negalima (žr. 5.2 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Viename Ziagen geriamojo tirpalo mililitre yra 340 mg sorbitolio. Jeigu preparato vartojama taip, kaip rekomenduojama, su kiekviena 15 ml doze į organizmą sorbitolio patenka maždaug 5 g. Pacientai, kuriems yra retas įgimtas fruktozės netoleravimas, neturėtų vartoti šio vaistinio preparato. Sorbitolis gali turėti silpną vidurius laisvinantį poveikį. Energinė sorbitolio vertė yra 2,6 kcal/g.

Ziagen geriamajame tirpale yra metilo parahidroksibenzoato ir propilo parahidroksibenzoato, kurie gali sukelti alergines reakcijas (galbūt uždelstas).

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Ziagen geriamojo tirpalo sudėtyje yra 50 mg/ml propilenglikolio. Vartojant pagal dozavimo rekomendacijas, kiekvienoje 15 ml dozėje yra maždaug 750 mg propilenglikolio.

- Vartojant kartu su bet kokių alkoholio dehidrogenazės substratu, pavyzdžiui, etanolu, gali pasireikšti nepageidaujamas poveikis jaunesniems kaip 5 metų vaikams.
- Nors neįrodyta, kad propilenglikolis sukelia toksinį poveikį gyvūnų ar žmonių reprodukcijai ar vystymuisi, jis gali patekti į vaisiaus organizmą ir buvo aptiktas piene. Todėl propilenglikolio vartojimas nėščioms ar žindančioms pacientėms turėtų būti apsvaistytas po naudos ir rizikos individualiai pacientei santykio įvertinimo.
- Pacientus, kurių inkstų ar kepenų veikla yra sutrikusi, būtina stebėti, nes buvo pranešta apie įvairius su propilenglikoliu susijusius nepageidaujamus reiškinius, pavyzdžiui, inkstų funkcijos sutrikimą (ūminę kanalėlių nekrozę), ūminį inkstų funkcijos nepakankamumą ir kepenų funkcijos sutrikimą.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis carinii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti. Be to, buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso [*Graves*] ligą ir autoimuninį hepatitą), pasireiškusius imuninės sistemos reaktyvacijos atvejais; vis dėlto tokių sutrikimų atsiradimo laikas labai skiriasi ir šie reiškiniai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgalaikės KARG ekspozicijos atveju. Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

Sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltos infekcinės ligos

Ziagen arba kitokiais antiretrovirusiniais preparatais gydomiems ligoniams gali prasidėti sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukelta infekcinė liga ir atsirasti kitokių ŽIV ligos komplikacijų. Vadinasi, šio medikamento vartojančius pacientus turi atidžiai prižiūrėti gydytojas, turintis su ŽIV liga susijusių gretutinių ligų gydymo patirties.

Širdies ir kraujagyslių reiškiniai

Nors turimi gydymo abakaviru klininių ir stebėjimo tyrimų duomenys yra prieštaringi, keli tyriai rodo, kad abakavirą vartojantiems pacientams yra didesnė širdies ir kraujagyslių reiškinų (ypač miokardo infarkto) pasireiškimo rizika. Todėl skiriant Ziagen, reikia sumažinti iki minimumo bet kuriuos modifikuojamuosius rizikos veiksnius (pvz., rūkymą, hipertenziją, hiperlipidemiją).

Be to, gydant pacientus, kuriems yra didelė širdies ir kraujagyslių ligų rizika, reikia apsvaistyti alternatyvius gydymo būdus, kuriais galima pakeisti gydymą abakaviru.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Abakaviro ir kitų vaistinių preparatų, kurių metabolizmas vyksta veikiant P450 sistemos fermentams, sąveikos tikimybė yra maža. Tyrimai *in vitro* atskleidė, kad abakaviras gali slopinti citochromo P450 1A1 (CYP1A1) izofermentus. P 450 sistema abakaviro metabolizmui nėra labai reikšminga.

Abakaviras silpnai slopina CYP3A4 veikiamą metabolizmą. Be to, nustatyta, jog *in vitro* klinikai reikšminga abakaviro koncentracija CYP2C9 bei CYP2D6 fermentų neslopina. Kad šis vaistinis preparatas indukuotų kepenų metabolizmą, klinikinių tyrimų metu nepastebėta. Vadinasi, sąveikos su antiretrovirusiniais PI bei kitokiais medikamentais, kurie metabolizuojami daugiausiai veikiant P450 fermentams, tikimybė yra maža. Klinikiniais tyrimais įrodyta, jog klinikai reikšmingos abakaviro ir zidovudino ar lamivudino sąveikos nepasireiškia.

Stipriai fermentus indukuojantys preparatai, pvz., rifampicinas, fenobarbitalis, fenitoinas, veikdami per uridin-5-difosfato (UDP) gliukuroniltransferazes, šiek tiek mažina abakaviro koncentraciją kraujyje.

Etanolis. Jis keičia kartu vartojamo abakaviro metabolizmą, todėl pastarojo medikamento AUC padidėja maždaug 41 %. Manoma, jog toks pokytis klinikai nėra reikšmingas. Etanolio metabolizmui abakaviras įtakos nedaro.

Metadonas. Pacientų, farmakokinetikos tyrimų metu vartojusių metadono ir 2 kartus per parą po 600 mg abakaviro, kraujyje didžiausia koncentracija (C_{max}) atsirado vėliau (t_{max}) ir buvo 35 % mažesnė, tačiau AUC nekito. Manoma, jog toks abakaviro farmakokinetikos pokytis klinikai nėra reikšmingas. Minėto tyrimo metu vidutinį sisteminį metadono klirensą abakaviras padidino 22 %, vadinasi, metadoną metabolizuojančių fermentų indukcijos galimybės atmesti negalima. Jeigu ligonis gydomas metadonu ir abakaviru, būtina sekti, ar neatsiranda abstinencijos simptomų, rodančių, jog metadono dozė yra per maža. Tokiu atveju gali prireikti ją nustatyti iš naujo.

Retinoidai. Retinoidai eliminuojami veikiant alkoholdehidrogenazei. Jų ir abakaviro sąveika įmanoma, tačiau tyrimais nenustatinėta.

Riociguatas. Abakaviras slopina CYP1A1 *in vitro*. Kartu suvartojus vienkartinę riociguato dozę (0,5 mg) ŽIV užsikrėtusiems pacientams, vartojantiems abakaviro / dolutegraviro / lamivudino (600 mg / 50 mg / 300 mg vieną kartą per parą) derinį, riociguato AUC(0-∞) padidėjo maždaug trimis kartais, palyginti su istoriškai žinomu riociguato AUC(0-∞) sveikų tiriamųjų organizme. Gali tekti sumažinti riociguato dozę. Dozavimo rekomendacijas žr. riociguato vartojimo informaciniuose dokumentuose.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Prieš priimant sprendimą, ar skirti antiretrovirusinių preparatų nėščiąsias moteris ŽIV infekcijos gydymui, kad būtų sumažinta vertikalios ŽIV perdavimo rizika naujagimiui, reikia atsižvelgti į tyrimų su gyvūnais duomenis ir sukaupę klinikinę patirtį su nėščiomis moterimis. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad vaistinis preparatas sukėlė toksinį poveikį žiurkių (bet ne triušų) embrionui ir vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Tyrimų su gyvūnais modeliai parodė abakaviro karcinogeninį poveikį (žr. 5.3 skyrių). Klinikinė šių duomenų svarba žmogui nėra žinoma. Įrodyta, kad abakaviro ir (arba) jo metabolitų prasiskverbia per žmogaus placentos barjerą.

Nėščiąsias moteris ekspozicijos po pirmojo trimestro (daugiau kaip 800 baigčių) ir antrojo bei trečiojo trimestrų (daugiau kaip 1 000 baigčių) duomenys nerodo abakaviro poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui. Remiantis šiais duomenimis, apsigimimo rizika nėra tikėtina.

Mitochondrijų funkcijos sutrikimas. Tyrimais *in vitro* ir *in vivo* įrodyta, kad nukleozidų ir nukleotidų analogai sukelia įvairaus sunkumo mitochondrijų pažeidimų. Pranešta apie ŽIV neužkrėstų kūdikių, kuriuos gimdoje ir (arba) po gimimo veikė nukleozidų analogai, mitochondrijų funkcijos sutrikimus (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Žindymo laikotarpiu į žiurkių pieną abakaviro ir jo metabolitų išskiriama. Abakaviro taip pat išskiriama į moters pieną. Ar saugu abakaviro vartoti mažesniems nei 3 mėn. kūdikiams, nežinoma, todėl Ziagen vartojančioms moterims kūdikio žindyti nerekomenduojama.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Tyrimų su gyvūnais duomenys abakaviro poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ziagen poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Ar dauguma gydymo metu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų yra Ziagen sukeltos, neaišku, kadangi jos gali būti susijusios ir su kitais kartu vartojamais vaistiniais preparatais nuo ŽIV infekcijos, ir su ligos procesu.

Dauguma toliau išvardytų nepageidaujamų reakcijų pasireiškia dažnai (pykinimas, vėmimas, viduriavimas, karščiavimas, letargija, bėrimas) pacientams, kurių jautrumas abakavirui yra padidėjęs. Todėl reikia atidžiai ištirti, ar nėra padidėjusio jautrumo pacientams, kuriems pasireiškia bet kuris iš šių simptomų (žr. 4.4 skyrių). Labai retai buvo pranešta apie daugiaformės eritemos, Stivenso ir Džonsono sindromo ar toksinės epidermolizės atvejus, kuriais negalima paneigti padidėjusio jautrumo abakavirui. Tokiais atvejais reikia nedelsiant visam laikui nutraukti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra abakaviro, vartojimą.

Dauguma nepageidaujamų reakcijų nebuvo gydymą ribojančiomis. Naudojami toliau pateikti sutrikimų dažnio apibūdinimai: labai dažni ($> 1/10$), dažni (nuo $> 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $> 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $> 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$).

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Dažni: anoreksija.

Labai reti: pieno rūgšties acidozė.

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: galvos skausmas.

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: pykinimas, vėmimas, viduriavimas.

Reti: pankreatitas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: išbėrimas (be sisteminių simptomų).

Labai reti: daugiaformė eritema, Stivenso ir Džonsono sindromas, toksinė epidermolizė.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: karščiavimas, letargija, nuovargis.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjęs jautrumas abakavirui

Šios PJR požymiai ir simptomai yra išvardyti toliau. Jie buvo pastebėti arba klinikinių tyrimų metu, arba po vaistinio preparato patekimo į rinką. Požymiai ir simptomai, kurie pasireiškė **ne mažiau kaip 10 % pacientų**, yra paryškinti juodu šriftu.

Beveik visiems pacientams, kuriems pasireiškia padidėjusio jautrumo reakcijos, karščiavimas ir (arba) bėrimas (paprastai makulopapulinis bėrimas arba dilgėlinė) yra sindromo dalis, tačiau pasireiškė ir reakcijos be karščiavimo ar bėrimo. Kiti pagrindiniai simptomai yra virškinimo sutrikimų, kvėpavimo sutrikimų ar bendrieji simptomai, tokie kaip letargija ir bendrasis negalavimas.

<i>Odos</i>	Bėrimas (paprastai makulopapulinis bėrimas ar dilgėlinė).
<i>Virškinimo organų</i>	Pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, burnos išopėjimas.
<i>Kvėpavimo organų</i>	Dusulys, kosulys , gerklės skausmas, suaugusių žmonių respiracinis distreso sindromas, kvėpavimo nepakankamumas.
<i>Įvairūs</i>	Karščiavimas, letargija, bendrasis negalavimas , edema, limfadenopatija, hipotenzija, konjunktyvitas, anafilaksija.
<i>Nervų sistemos ar psichikos</i>	Galvos skausmas , parestezija.
<i>Kraujo ir limfinės sistemos</i>	Limfopenija.
<i>Kepenų ar kasos</i>	Kepenų funkcijos tyrimų rodmenų padidėjimas , hepatitas, kepenų funkcijos nepakankamumas.
<i>Skeleto ir raumenų</i>	Mialgija , retais atvejais miolizė, artralgija, kreatino fosfokinazės suaktyvėjimas.
<i>Šlapimo organų</i>	Kreatinino kiekio padidėjimas, inkstų funkcijos nepakankamumas.

Gydymą tęsiant, simptomai, susiję su PJR, sunkėja ir gali būti pavojingi gyvybei, o retais atvejais buvo mirtini.

Pakartotinai pradėtas gydymas abakaviru po pasireiškusios PJR abakavirui lemia greitą simptomų atsinaujinimą per keletą valandų. Toks PJR atsinaujinimas dažniausiai būna sunkesnis nei pirmą kartą pasireiškusi reakcija ir gali apimti gyvybei pavojingą hipotenziją bei mirtį. Panašių reakcijų nedažnai atsirado pakartotinai pradėjus gydymą abakaviru pacientams, kuriems prieš nutraukiant abakaviro vartojimą, buvo stebėtas tik vienas pagrindinis padidėjusio jautrumo simptomas (žr. pirmiau), ir taip pat labai retais atvejais pacientams, kurie buvo pradėti gydyti pakartotinai ir anksčiau nebuvo patyrę PJR simptomų (t. y. anksčiau buvo manoma, kad šie pacientai toleruoja abakavirą).

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra sunkus imuninės sistemos deficitas pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali pasireikšti uždegiminė reakcija į simptomų nesukeliančius arba likusius sąlyginai patogeninius infekcinių ligų sukėlėjus. Be to, buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso [*Graves*] ligą ir autoimuninį hepatitą), pasireiškusių imuninės sistemos reaktyvacijos atvejais; vis dėlto tokių sutrikimų atsiradimo laikas labai skiriasi ir jie gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Kaulų nekrozė

Yra duomenų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, progresavusi ŽIV liga arba ilgalaikė KARG ekspozicija. Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčiai

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčių, susijusių su Ziagen vartojimu, atsirado nedažnai. Jų dažnumas Ziagen gydytiems ligoniams buvo toks pat, kaip placebą vartojusiems pacientams.

Vaikų populiacija

I *ARROW* tyrimą (COL105677) buvo įtraukti 1 206 ŽIV užsikrėtę nuo 3 mėnesių iki 17 metų vaikų populiacijos pacientai, 669 iš jų vartojo abakavirą ir lamivudiną arba vieną kartą, arba du kartus per parą (žr. 5.1 skyrių). Papildomų saugumo problemų vaikų populiacijos tiriamiesiems, vartojusiems vaistinio preparato dozes vieną kartą arba du kartus per parą, palyginti su suaugusiais, nenustatyta.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją, pastebėtą po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu kai kurie ligoniai vartojo net 1 200 mg vienkartinę Ziagen dozę ir net 1 800 mg paros dozę. Papildomų nepageidaujamų reakcijų, kurios pasireiškė vartojant normalias dozes, nenustatyta. Medikamento perdozavus, reikia sekti, ar neatsiranda toksinio poveikio požymių (žr. 4.8 skyrių), ir gydyti įprastinėmis palaikomosiomis priemonėmis. Ar abakavirą galima iš organizmo pašalinti peritonine dialize arba hemodialize, nežinoma.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius, ATC kodas – J05AF06.

Veikimo mechanizmas

Abakaviras yra NRTI. Jis stipriai selektyviai slopina ŽIV-1 ir ŽIV-2 tipo virusus. Abakaviras metabolizuojamas ląstelės viduje ir susidaro aktyvus junginys karbovir 5-trifosfatas (TF). Tyrimų *in vitro* rezultatai rodo, jog abakaviras slopina ŽIV fermentą atvirkštinę transkriptazę, todėl grandinė užbaigiama ir pertraukiamas virusų replikacijos ciklas. Abakavirą, vartojamą kartu su nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI) didanozinu, emtricitabinu, lamivudinu, stavudinu, tenofoviru ar zidovudinu, ne nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriumi (NNATI) nevirapinu ar proteazės inhibitoriumi (PI) amprenaviru, antivirusinis aktyvumas ląstelių kultūrose nesumažėjo.

Atsparumas

In vitro atsparumas

In vitro ištyrus iš organizmo išskirtas abakavirui atsparias ŽIV-1 padermes, nustatyta, jog jų atvirkštinės transkriptazės kodonų srityje (kodonuose M184V, K65R, L74V ir Y115F) yra specifinių genotipinių pokyčių. Atsparių virusų *in vitro* ir *in vivo* atsiranda palyginti lėtai, tam reikalinga dauginė mutacija, kol EC₅₀, palyginti su neatsparių virusų, padidėja tiek, kad būtų kliniškai reikšminga.

In vivo atsparumas (negydyti pacientai)

Pagrindinių klinikinių tyrimų metu daugumai pacientų, kurių antivirusinis gydymas (kurio sudėtyje buvo abakaviro) buvo nesėkmingas, nebuvo nustatyta su NATI susijusių pokyčių, palyginti su pradiniais duomenimis (45 %), arba įvyko tik M184V arba M184I mutacijos (45 %). Bendras M184V arba M184I dažnis buvo didelis (54 %), o L74V (5 %), K65R (1 %) ir Y115F (1 %) mažesnis (žr. lentelėje). Nustatyta, kad zidovudino įtraukimas į gydymo schemą sumažino L74V ir K65R, pasireiškiančių naudojant abakavirą, dažnį (su zidovudinu; 0/40, be zidovudino: 15/192, 8 %).

Gydymo schema	Abakaviras+ Combivir ¹	Abakaviras+ lamivudinas+ NNATI	Abakaviras+ lamivudinas+PI (ar PI/ritonaviras)	Iš viso
Asmenų skaičius	282	1094	909	2285
Nesėkmingo antivirusinio gydymo atvejai	43	90	158	291
Genotipų gydymo metu skaičius	40 (100 %)	51 (100 %) ²	141 (100 %)	232 (100 %)
K65R	0	1 (2 %)	2 (1 %)	3 (1 %)
L74V	0	9 (18 %)	3 (2 %)	12 (5 %)
Y115F	0	2 (4 %)	0	2 (1 %)
M184V/I	34 (85 %)	22 (43 %)	70 (50 %)	126 (54 %)
TAM ³	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1. Combivir yra fiksuotų dozių lamivudino ir zidovudino derinys.
2. Priklauso trys nevirusologinės nesėkmės arba keturios nepatvirtintos virusologinio gydymo nesėkmės.
3. Asmenų skaičius, kuriems nustatyta ≥ 1 timidino analogo mutacija (TAM).

TAM galėtų pasireikšti tada, kai timidino analogai yra susiję su abakaviru. Šešių klinikinių tyrimų metaanalizė parodė, kad TAM nepasireiškė naudojant gydymo schemas, kuriose buvo abakaviras be zidovudino (0/127), tačiau pasireiškė taikant gydymo schemas, kuriose buvo abakaviras ir timidino analogas zidovudinas (22/86, 26 %).

Atsparumas in vivo (gydyti pacientai)

Kliniškai reikšmingai sumažėjęs jautrumas abakavirui nustatytas iš virusų, išskirtų iš tų pacientų, kurių organizme virusų replikacija vyko nekontroliuojamai ir kurie anksčiau buvo gydomi bei yra atsparūs kitiems nukleozidų inhibitoriams. Atliekant penkis klinikinius tyrimus, kurių metu gydymui sustiprinti buvo papildomai skirta abakaviro (ABC), 166 asmenų metaanalizė parodė, kad 123 (74 %) įvyko M184V/I, 50 (30 %) įvyko T215Y/F, 45 (27 %) įvyko M41L, 30 (18 %) įvyko K70R ir 25 (15 %) įvyko D67N mutacija. K65R nebuvo, o L74V ir Y115F pasitaikė nedažnai (≤ 3 %). Prognozuojamo genotipo logistinės regresijos modeliavimas (koreguota pagal pradinį plazmos ŽIV-1RNR [vRNR], CD4+ ląstelių skaičių, ankstesnio antivirusinio gydymo trukmę ir gydymo ciklų skaičių) parodė, kad įvykusios 3 ir daugiau atsparumo mutacijų, susijusių su NATI, turėjo ryšį su sumažėjusiu atsaku į gydymą 4-ą savaitę ($p = 0,015$) arba 4 ir daugiau mutacijų – 24-ą savaitę ($p \leq 0,012$). Be to, amino rūgšties įterpimas 69-oje vietoje arba Q151M mutacija, kuri paprastai randama kartu su A62V, V75I, F77L ir Y116F, sukelia didelio laipsnio atsparumą abakavirui.

Pradinė atvirkštinės transkriptazės mutacija	4-a savaitė (n = 166)		
	n	Vidutinis vRNR pokytis ($\log_{10}$ c/ml)	Procentinė dalis < 400 kopijų/ml vRNR
Nėra	15	-0,96	40 %
Tik M184V	75	-0,74	64 %

Bet kuri viena NATI mutacija	82	-0,72	65 %
Bet kurios dvi NATI mutacijos	22	-0,82	32 %
Bet kurios trys NATI mutacijos	19	-0,30	5 %
Ketrios ir daugiau NATI mutacijos	28	-0,07	11 %

Fenotipinis atsparumas ir kryžminis atsparumas

Fenotipinis atsparumas abakavirui atsiranda esant M184V kartu su mažiausiai viena abakaviro selektyvia mutacija arba M184V kartu su keliomis TAM. Fenotipinis kryžminis atsparumas kitiems NATI, esant tik vienai M184V mutacijai, yra ribotas. Zidovudinas, didanozidas, stavudinas, ir tenofoviras išlaiko savo antiretrovirusinį poveikį tokiems ŽIV-1 variantams. Tačiau M184V kartu su K65R iš tiesų padidina kryžminį atsparumą tarp abakaviro, tenofoviro, didanozino ir lamivudino; M184V kartu su L74V padidina kryžminį atsparumą tarp abakaviro, didanozino ir lamivudino; o M184V kartu su Y115F padidina kryžminį atsparumą tarp abakaviro ir lamivudino. Tinkamas abakaviro skyrimas gali būti nustatytas vadovaujantis dabartiniais atsparumo algoritmais.

Kryžminis atsparumas tarp abakaviro ir kitų klasių antiretrovirusinių vaistų (pvz., PI arba NNATI) pasireikšti neturėtų.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Gydymo Ziagen nauda įrodyta daugiausiai tyrimais, kurių metu anksčiau negydyti suaugę ligoniai du kartus per parą vartojo po 300 mg Ziagen kartu su zidovudinu ir lamivudinu.

Vartojimas du kartus per parą (po 300 mg)

- *Negydyti suaugusieji*

70 % suaugusių žmonių, gydytų abakaviru kartu su lamivudinu ir zidovudinu, organizme virusų kiekis tapo toks, kokio išmatuoti neįmanoma (< 400 kopijų/ml), o CD4 ląstelių padaugėjo [ITT (*intention to treat*) analizė atlikta 48-ąją gydymo savaitę].

Vieno klinikinio tyrimo (randomizuoto, atlikto dvigubai aklų būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu), kuriame dalyvavo suaugę ligoniai, metu buvo lygintas abakaviro, vartojamo kartu su lamivudinu bei zidovudinu, ir indinaviro, vartojamo kartu su lamivudinu ir zidovudinu, veiksmingumas. Kad 48-ąją gydymo savaitę abu gydymo būdai yra ekvivalentiški, galutinės išvados padaryti nebuvo įmanoma, kadangi daugeliui tiriamųjų gydymą reikėjo nutraukti prieš laiką (per 48 savaites gydymą nutraukė 42 % tyrime dalyvavusių ligonių). Nors atsižvelgiant į pacientų, kurių organizme virusų kiekis tapo toks, kokio nustatyti neįmanoma (≤ 400 kopijų/ml), skaičių, abakaviro, vartojamo kartu su lamivudinu bei zidovudinu, ir indinaviro, vartojamo kartu su lamivudinu ir zidovudinu, sukeltas antivirusinis poveikis buvo panašus (ITT analizės duomenys buvo atitinkamai 47 % ir 49 %, AT (*as treated*) analizės duomenys – atitinkamai 86 % ir 94 %), tačiau gydymo indinaviru kartu su minėtais preparatais rezultatai buvo geresni, ypač pacientų, kurių organizme prieš gydymą virusų buvo daug ($> 100\,000$ kopijų/ml): gydymo abakaviru kartu su kitais preparatais ir indinaviru kartu su kitais preparatais ITT analizės duomenys buvo atitinkamai 46 % ir 55 %, AT analizės – atitinkamai 84 % ir 93 %.

Daugiacentrio, atlikto dvigubai aklų būdu, kontroliuojamo tyrimo (CNA30024) metu 654 ŽIV infekuotiems, antiretrovirusiniais preparatais negydytiems ligoniams atsitiktine tvarka buvo skirta arba po 300 mg abakaviro 2 kartus per parą kartu su 150 mg lamivudino 2 kartus per parą ir 600 mg efavirenzo 1 kartą per parą, arba po 300 mg zidovudino 2 kartus per parą kartu su tokiom pat lamivudino ir efavirenzo dozėmis. Dvigubai aklų būdu atliekamas gydymas truko ne mažiau kaip

48 savaites. ITT populiacijoje 48 gydymo savaitę 70 % abakaviro vartojusių ir 69 % zidovudino vartojusių lignonų plazmoje nustatyta ŽIV-1 RNR ≤ 50 kopijų/ml (atskaitos taškas gydymo skirtumui vertinti: 0,8, 95 % PI -6,3, 7,9). Pagal AT analizę, skirtumai tarp abiejų gydymo grupių buvo žymesni (88 % pacientų abakaviro grupėje, lyginant su 95 % pacientų zidovudino grupėje (atskaitos taškas gydymo skirtumui vertinti: -6,8, 95 % PI -11,8; -1,7)). Tačiau abiejų analizių išvados sutapo, kad nei vienos gydymo grupės rezultatai nėra prastesni.

ACTG5095 buvo atsitiktinių parinkčių (1:1:1), dvigubai aklų metodu atliekamas, placebo kontroliuojamas tyrimas su 1147 ŽIV-1 infekuotais, negavusiais antiretrovirusinio gydymo suaugusiais pacientais, lyginantis 3 gydymo režimus: zidovudinas (ZDV), lamivudinas (3TC), abakaviras (ABC), efavirenzas (EFV) su ZDV/3TC/EFV ir su ZDV/3TC/ABC. Praėjus vidutiniškai iki 32 savaičių, gydymas trimis nukleozidais ZDV/3TC/ABC pasirodė virusologiškai menkesnis negu dvi kitos schemos nepriklausomai nuo pradinio viruso krūvio ($< \text{ar} > 100\,000$ kopijų/ml). 26 % gydomųjų ZDV/3TC/ABC, 16 % – ZDV/3TC/EFV ir 13 % gydomųjų keturiais vaistais buvo įtraukti į virusologinės nesėkmės kategoriją. (ŽIV RNR > 200 kopijų/ml). 48 savaitę asmenų su ŽIV RNR < 50 kopijų/ml santykis ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV ir ZDV/3TC/ABC/EFV režimų buvo atitinkamai 63 %, 80 % ir 86 %. Tyrimo duomenų saugumo stebėjimo komitetas sustabdė ZDV/3TC/ABC režimą dėl didesnio pacientų su virusologine nesėkme santykio. Likusieji gydymo režimai buvo tęsiami aklų metodu. Praėjus vidutiniškai 144 savaitėms 25 % asmenų iš ZDV/3TC/ABC/EFV režimo ir 26 % iš ZDV/3TC/EFV režimo buvo priskirti virusologinės nesėkmės kategorijai. Tarp šių dviejų režimų nebuvo reikšmingo skirtumo, vertinant, kada atsirado pirmoji virusologinė nesėkmė ($p = 0,73$, *log-rank* testas). Šio tyrimo metu ABC pridėjimas prie ZDV/3TC/EFV reikšmingiau nepadidino efektyvumo.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virusologinė nesėkmė (ŽIV RNR > 200 kopijų/ml)	32 savaitės	26 %	16 %	13 %
	144 savaitės	-	26 %	25 %
Virusologinė sėkmė (48 savaitės ŽIV RNR < 50 kopijų/ml)		63 %	80 %	86 %

- *Gydyti suaugusieji*

Tuo atveju, kai suaugę žmonės, kurių organizme antiretrovirusinių preparatų ekspozicija buvo vidutinė, kartu su jais pradėjo vartoti ir abakaviro, nauda virusų kiekio mažėjimui buvo vidutinė (16 gydymo savaitę vidutinis pokytis buvo 0,44 log₁₀ kopijų/ml).

Pacientams, vartojantiems dideles NATI dozes, abakaviro sukeltas poveikis buvo labai silpnas. Vadinasi, naujo antiretrovirusinių preparatų derinio naudos dydis priklauso nuo prieš tai vartotų medikamentų ir gydymo jais trukmės, kadangi galimas išlikusių ŽIV-1 kryžminis atsparumas abakavirui.

Vartojimas vieną kartą per parą (600 mg)

- *Negydyti suaugusieji*

Abakaviro skyrimą vieną kartą per parą palaiko 48 savaites trukęs daugiacentris, atliktas dvigubai aklų būdu, kontroliuojamas tyrimas (CNA30021), kuriame dalyvavo 770 ŽIV infekuotų antiretrovirusiniais preparatais negydytų suaugusių žmonių. Daugiausiai jų buvo simptomų nejaučiantys ŽIV infekuoti liginiai (A stadijos pagal CDC [angl. *Centre for Disease Control and Prevention* – ligos kontrolės ir profilaktikos centro] klasifikaciją). Atsitiktine tvarka jie buvo suskirstyti į dvi grupes: vieniems skirta po 600 mg abakaviro 1 kartą per parą kartu su efavirenzu ir lamivudinu 1 kartą per parą, kitiems – po 300 mg abakaviro 2 kartus per parą kartu su efavirenzu ir lamivudinu 1 kartą per parą. Abiejose grupėse nustatytas panašus klinikinis efektas (atskaitos taškas gydymo skirtumui vertinti -1,7, 95 % PI -8,4, 4,9). Vertinant šiuos rodiklius galima daryti išvadą, kad esant 95 % patikimumui tikrasis

skirtumas yra ne didesnis kaip 8,4 %, kai dozuojama 2 kartus per parą. Šis galimas skirtumas yra pakankamai mažas, kad būtų galima daryti bendrą išvadą apie abakaviro vartojimo du kartus per parą pranašumą prieš vartojimą vieną kartą per parą.

Abiejose gydymo grupėse nustatytas panašiai žemas bendras nesėkmingo antivirusinio gydymo (virusų kiekis > 50 kopijų/ml) dažnis (vaisto skiriant 1 kartą per parą – 10 %, skiriant 2 kartus per parą – 8 %). Atliekant genotipinę nedaugelio pavyzdžių analizę, nustatyta didesnio su NATI susijusių mutacijų dažnio tendencija, jei vaisto skiriama vieną kartą per parą. Griežtų išvadų daryti negalima, nes šio tyrimo duomenys yra riboti. Šiuo metu trūksta duomenų apie ilgalaikį (ilgiau kaip 48 savaites) abakaviro vartojimą vieną kartą per parą.

- *Gydyti suaugusieji*

Tyrimo CAL30001 metu 182 anksčiau nuo ŽIV nesėkmingai gydyti pacientai buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į dvi grupes: vieniems skirta fiksuotos dozės abakaviro ir lamivudino derinys (FDC) vieną kartą per parą, kitiems – 300 mg abakaviro 2 kartus per parą ir 300 mg lamivudino vieną kartą per parą. Visiems ligoniams papildomai skirta tenofoviro ir PI arba NNATI; jie gydyti 48 savaites. Tyrimo rezultatai, pagrįsti panašiu ŽIV-1 RNR kiekio sumažėjimu pagal vidutinio ploto po kreive (AUC) ir pradinio kiekio skirtumą (AAUCMB, $-1,65 \log_{10}$ kopijų/ml ir $-1,83 \log_{10}$ kopijų/ml, atitinkamai, 95 % PI $-0,13, 0,38$), rodo, kad gydymas FDC nėra prastesnis už gydymą abakaviru 2 kartus per parą. Taip pat abiejose grupėse (ketinamų gydyti ITT populiacijoje) buvo panašus ligonių santykis, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml (50 % ir 47 %) ir < 400 kopijų/ml (54 % ir 57 %). Kadangi abiejose grupėse tyrime dalyvavo tik saikingai gydyti ligoniai, turintys nevienodą pradinį virusų kiekį, šiuos rezultatus reikėtų interpretuoti atsargiai.

Tyrimo ESS30008 metu 260 pacientų, kuriems virusų slopinimas pasiektas skiriant du kartus per parą po 300 mg abakaviro ir 150 mg lamivudino bei PI arba NNATI, atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į dvi grupes: vieni toliau buvo gydomi šiuo režimu, kitiems 48 savaites skirta abakaviro ir lamivudino derinys (FDC) kartu su PI arba NNATI. Rezultatai, pagrįsti asmenų santykiu grupėje, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml (atitinkamai 95 % ir 85 %, 95 % PI $-2,7; 13,5$), rodo, kad gydant FDC gaunami panašūs (ne prastesni) antivirusinio gydymo rezultatai, nei gydant abakaviru ir lamivudinu.

Papildoma informacija:

Ar saugu ir veiksminga Ziagen vartoti kartu su keliais kitais medikamentais, ypač su NNATI, galutinai nenustatyta.

Abakaviro patenka į smegenų skystį (žr. 5.2 skyrių). Įrodyta, jog jame medikamentas mažina ŽIV-1 RNR kiekį, tačiau poveikio AIDS sergančių ligonių, kuriems buvo pasireiškęs demencijos kompleksas, nervų ir psichikos veiklai nepastebėta.

Vaikų populiacija

Atsitiktinis gydymo planų palyginimas, įskaitant abakaviro ir lamivudino dozavimo vieną kartą per parą plano palyginimą su dozavimo du kartus per parą planu, buvo atliktas daugelyje centrų vykdyto atsitiktinių imčių kontroliuojamojo tyrimo, kuriame dalyvavo ŽIV užsikrėtę vaikų populiacijos pacientai, metu. Į *ARROW* tyrimą (COL105677) buvo įtraukti 1 206 nuo 3 mėnesių iki 17 metų vaikų populiacijos pacientai ir vartojo vaistinio preparato dozes, atsižvelgiant į Pasaulinės sveikatos organizacijos gydymo gairėse (Kūdikių ir vaikų ŽIV infekcijos antiretrovirusinis gydymas, 2006) nurodytas dozavimo pagal kūno masę rekomendacijas. Po 36 savaičių gydymo pagal abakaviro ir lamivudino dozavimo du kartus per parą planą kriterijus atitinkantiems 669 tiriamiesiems atsitiktiniu būdu buvo paskirta arba toliau ne trumpiau kaip 96 savaites vartoti abakavirą ir lamivudiną pagal dozavimo du kartus per parą planą, arba gydymo planas buvo pakeistas į abakaviro ir lamivudino dozavimo vieną kartą per parą planą. Pažymėtina, kad nėra šio tyrimo klinikinių duomenų apie jaunesnius kaip vienerių metų kūdikius. Duomenų suvestinė pateikta toliau esančioje lentelėje.

Virusologinis atsakas, pagrįstas mažesne kaip 80 kopijų mililitre ŽIV-1 RNR koncentracija plazmoje 48-ąją ir 96-ąją savaitėmis, vartojant atsitiktiniu būdu paskirtą abakaviro ir lamivudino dozę vieną kartą per parą, palyginti su vartojimu du kartus per parą *ARROW* tyrimo metu (stebėjimo analizė)

	Du kartus per parą N (%)	Vieną kartą per parą N (%)
0 savaitė (po ≥ 36 savaičių gydymo)		
ŽIV-1 RNR plazmoje < 80 kopijų/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Rizikos skirtumas (vieną kartą per parą / du kartus per parą)	-4,8 % (95 % PI nuo -11,5 % iki +1,9 %), p = 0,16	
48-ąją savaitę		
ŽIV-1 RNR plazmoje < 80 kopijų/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Rizikos skirtumas (vieną kartą per parą / du kartus per parą)	-1,6 % (95 % PI nuo -8,4 % iki +5,2 %), p = 0,65	
96-ąją savaitę		
ŽIV-1 RNR plazmoje < 80 kopijų/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Rizikos skirtumas (vieną kartą per parą / du kartus per parą)	-2,3 % (95 % PI nuo -9,3 % iki +4,7 %), p = 0,52	

Irodyta, kad abakaviro + lamivudino dozavimo vieną kartą per parą grupėje gydomasis poveikis buvo ne blogesnis už poveikį dozavimo du kartus per parą grupėje, atsižvelgiant į prieš tyrimą nustatytą ne blogesnio poveikio -12 % ribą, įvertinus svarbiausią vertinamąją baigtį < 80 kopijų/ml 48-ąją savaitę ir 96-ąją savaitę (antrinė vertinamoji baigtis) bei visas kitas tirtas ribines vertes (< 200 kopijų/ml, < 400 kopijų/ml, < 1 000 kopijų/ml), ir visi tiriamieji jautėsi gerai šiose ne blogesnio poveikio ribose. Heterogeniškumo dozuojant vieną kartą per parą, palyginti su dozavimu du kartus per parą tyrimų duomenų pogrupiuose analizė parodė, kad lytis, amžius ar virusų koncentracija atsitiktinės atrankos metu nedaro reikšmingos įtakos duomenims. Išvados, pagrindžiančios ne blogesnį poveikį, nepriklausė nuo analizės metodo.

Atskiro tyrimo, kurio metu nekoduoju būdu buvo palygintas vaikų gydymas nukleozidų analogų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NATI) deriniais (kartu koduoju būdu vartojant nelfinavirą arba jo navartojant), duomenimis, didesnės dalies abakaviru ir lamivudinu (71 %) arba abakaviru ir zidovudinu (60 %) gydytų tiriamųjų ŽIV-1 RNR koncentracijos 48 –ąją savaitę buvo $\leq$ 400 kopijų/ml, palyginti su tais, kurie buvo gydyti lamivudinu ir zidovudinu (47 %) [p = 0,09, numatytų gydyti (ITT) pacientų duomenų analizė]. Panašiai didesnės dalies vaikų, gydytų deriniais, kurių sudėtyje buvo abakaviras, ŽIV-1 RNR koncentracijos 48–ąją savaitę buvo $\leq$ 50 kopijų/ml (atitinkamai 53 %, 42 % ir 28 %, p = 0,07).

Remiantis farmakokinetikos tyrimo (*PENTA 15*) duomenimis, keturių jaunesnių kaip 12 mėnesių tiriamųjų, kuriems buvo kontroliuojamas virusologinis atsakas, gydymas abakaviro ir lamivudino geriamuoju tirpalu iš dozavimo du kartus per parą plano buvo pakeistas į dozavimo vieną kartą per parą planą. Trijų tiriamųjų virusų koncentracijos buvo neišmatuojamos, o vieno plazmoje buvo išmatuota 900 kopijų/ml ŽIV-RNR koncentracija 48-ąją savaitę. Saugumo problemų šiems tiriamiesiems nepastebėta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgertas abakaviras absorbuojamas greitai ir gerai, absoliutus biologinis prieinamumas suaugusių žmonių organizme yra 83 %. Išgėrus abakaviro tablečių, didžiausia koncentracija kraujo serume ($C_{\max}$) atsiranda maždaug po 1,5 val. ($t_{\max}$), išgėrus tirpalo – maždaug po 1 val.

Vartojant terapines dozes (po 300 mg 2 kartus per parą), nusistovėjus pusiausvyrai abakaviro vidutinė (CV) $C_{\max}$ ir $C_{\min}$ yra atitinkamai 3,00 µg/ml (30 %) ir 0,01 µg/ml (99 %). Dozuojant kas 12 valandų vidutinis (CV) AUC buvo 6,02 µg•val./ml (29 %), kuris atitinka paros AUC apie 12,0 µg•val./ml. Išgėrus tirpalo, $C_{\max}$ būna šiek tiek didesnė nei išgėrus tablečių. Išgėrus 600 mg abakaviro tabletę, abakaviro vidutinė (CV) $C_{\max}$ buvo apie 4,26 µg/ml (28 %), o vidutinis (CV) AUC_{∞} – 11,95 µg•val./ml (21 %).

Maistas lėtina absorbciją, mažina $C_{\max}$, tačiau bendras vaisto kiekis kraujo plazmoje, t. y. AUC, nekinta. Vadinasi, medikamento galima gerti tiek valgymo metu, tiek nevalgius.

Pasiskirstymas

Į veną įjekuoto abakaviro tariamasis pasiskirstymo tūris yra maždaug 0,8 l/kg, vadinasi, medikamentas lengvai patenka į organizmo audinius.

Tyrimais su ŽIV užsikrėtusiais pacientais nustatyta, jog abakaviras gerai patenka į smegenų skystį, kuriame jo koncentracija būna 30-44 % AUC reikšmės. Vartojant abakaviro po 600 mg 2 kartus per parą, $C_{\max}$ būna 9 kartus didesnė už IC_{50} (0,08 µg/ml, arba 0,26 µmol).

Tyrimų *in vitro* rezultatai rodo, jog tuo metu, kai koncentracija yra terapinė, prie žmogaus kraujo plazmos baltymų jungiasi maždaug 49 % abakaviro. Vadinasi, jo ir medikamentų, atpalaiduojančių kitus preparatus iš junginių su baltymais, sąveikos tikimybė yra maža.

Biotransformacija

Abakaviras daugiausiai metabolizuojamas kepenyse. Apie 2 % dozės išsiskiria su šlapimu nepakitusio medikamento pavidalu. Metabolizmo, veikiant alkoholdehidrogenazei ir vykstant gliukuronizacijai, metu atsiranda 5'-karboksirūgštis ir 5'-gliukuronidas. Šie junginiai sudaro 66 % paskirtos vaisto dozės. Jie išskiriami su šlapimu.

Eliminacija

Vidutinė abakaviro pusinės eliminacijos trukmė yra maždaug 1,5 val. 300 mg dozę vartojant 2 kartus per parą, abakaviro pastebimai organizme nesikaupia. Preparatas eliminuojamas vykstant metabolizmui kepenyse, metabolitai išskiriami daugiausiai per inkstus. Su šlapimu nepakitusio vaisto bei metabolitų pavidalu išsiskiria 83 % dozės, likusi dalis eliminuojama su išmatomis.

Farmakokinetika ląstelėje

Tiriant 20 ŽIV infekuotų pacientų, kurie vartojo po 300 mg abakaviro 2 kartus per parą, prieš 24 valandų mėginių ėmimo laikotarpį išgėrus tik vieną 300 mg dozę, geometrinis vidutinis galutinis karbavir-TF pusinės eliminacijos periodas ląstelėje buvo 20,6 valandos, o geometrinis vidutinis abakaviro pusinės eliminacijos periodas plazmoje buvo 2,6 valandos. Kryžminio tyrimo su 27 ŽIV infekuotais pacientais metu nustatyta, kad intraląstelinė karboviro-TP ekspozicija buvo didesnė skiriant abakavirą po 600 mg vieną kartą per parą ($AUC_{24,ss} + 32$ %, $C_{\max 24,ss} + 99$ % ir $C_{\text{trough}} + 18$ %) negu skiriant jį po 300 mg du kartus per parą. Apskritai šie duomenys pagrindžia abakaviro 600 mg vartojimą vieną kartą per parą gydant ŽIV infekuotus ligonius. Be to, vieną kartą per parą skiriamo

abakaviro efektyvumą ir saugumą įrodė pagrindinis klinikinis tyrimas (CNA30021 – žr. Klinikinė patirtis).

Ypatingų populiacijų pacientai

Kepenų funkcijos sutrikimas

Abakaviras daugiausiai metabolizuojamas kepenyse. Farmakokinetikos tyrimų rezultatai rodo, jog lengvu kepenų sutrikimu (*Child-Pugh* skalės duomenys yra 5-6) sergančių ligonių, išgėrusių vieną 600 mg dozę, AUC mediana (ribos) buvo 24,1 (nuo 10,4 iki 54,8) $\mu\text{g}\cdot\text{val.}/\text{ml}$. Rezultatai parodė, kad organizme abakaviro AUC buvo 1,89 (1,32; 2,7) karto didesnis (90 % PI), o pusinės eliminacijos laikas – 1,58 (1,22; 2,04) karto ilgesnis. Lengvu kepenų sutrikimu sergantiems žmonėms dozės mažinimo rekomendacijų pateikti neįmanoma, kadangi tyrimų metu jų organizme preparato ekspozicija buvo labai nevienoda.

Abakaviras nerekomenduojamas pacientams, sergantiems vidutiniu ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Abakaviras daugiausiai metabolizuojamas kepenyse. Su šlapimu nepakitusio vaisto pavidalu išsiskiria tik apie 2 % dozės. Pacientų, kuriems yra galutinė inkstų ligos stadija, organizme abakaviro farmakokinetika yra tokia pat kaip žmonių, kurių inkstų funkcija normali. Vadinasi, ligoniams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės mažinti nereikia. Remiantis nedidele patirtimi, galima teigti, jog žmonių, kuriems yra galutinė inkstų ligos stadija, abakaviru gydyti negalima.

Vaikų populiacija

Su vaikais atliktų klinikinių tyrimų duomenys rodo, jog vaikų organizme abakaviras, vartojant geriamojo tirpalo arba tablečių farmacinės formas, yra absorbuojamas greitai ir gerai. Vartojant tokias pat abiejų farmacinių formų dozes, abakaviro koncentracijos plazmoje buvo tokios pat. Vaikų, vartojusių abakaviro geriamąjį tirpalą pagal rekomenduojamą dozavimo planą, plazmoje buvo pasiekta į suaugusiųjų panaši abakaviro ekspozicija. Vaikų, vartojusių abakaviro geriamąsias tabletes pagal rekomenduojamą dozavimo planą, plazmoje buvo pasiekta didesnė abakaviro ekspozicija nei vaikų, vartojusių geriamąjį tirpalą, plazmoje, nes skiriant tablečių formą, buvo vartotos didesnės mg/kg dozės.

Saugumo tyrimų duomenų, kuriais remiantis būtų galima rekomenduoti Ziagen gydyti jaunesnius kaip trijų mėnesių kūdikius, nepakanka. Turimi riboti duomenys rodo, kad vartojant 2 mg/kg kūno masės geriamojo tirpalo dozes jaunesniems kaip 30 parų naujagimiams, AUC būna toks pat arba didesnis už 8 mg/kg kūno masės geriamojo tirpalo dozę dozę vartojančių vyresnių vaikų.

Farmakokinetikos (FK) duomenys buvo sukaupti 3 farmakokinetikos tyrimų (*PENTA 13*, *PENTA 15* ir *ARROW* tyrimų FK dalis), kuriuose dalyvavo jaunesni kaip 12 metų vaikai, metu. Duomenys pateikti toliau esančioje lentelėje.

Abakaviro $\text{AUC}_{(0-24)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{val.}/\text{ml}$) plazmoje susidarius pusiausvyrinei koncentracijai ir statistinio palyginimo, vartojant vaistinį preparatą vieną kartą arba du kartus per parą per burną įvairių

tyrimų metu, suvestinė

Tyrimas	Amžiaus grupė	16 mg/kg abakaviro dozės vartojimas vieną kartą per parą Geometrinis vidurkis (95 % PI)	8 mg/kg abakaviro dozės vartojimas du kartus per parą Geometrinis vidurkis (95 % PI)	Vartojimo vieną kartą per parą palyginimas su vartojimu du kartus per parą Apibendrintojo mažiausiųjų kvadratų įvertinio vidutinis santykis (90 % PI)
<i>ARROW</i> tyrimo FK dalies I dalis	Nuo 3 iki 12 metų (N = 36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89-1,08)
<i>PENTA</i> 13	Nuo 2 iki 12 metų (N = 14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
<i>PENTA</i> 15	Nuo 3 iki 36 mėnesių (N = 18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

Remiantis *PENTA* 15 duomenimis, keturių jaunesnių kaip 12 mėnesių tiriamųjų, kurie vietoj abakaviro vartojimo du kartus per parą plano perėjo prie vartojimo vieną kartą per parą plano (žr. 5.1 skyrių), geometrinis abakaviro AUC₍₀₋₂₄₎ plazmoje vidurkis (95% PI) buvo 15,9 (8,86, 28,5) µg•val./ml, dozuoiant vieną kartą per parą, ir 12,7 (6,52, 24,6) µg•val./ml), dozuoiant du kartus per parą.

Senyvi žmonės

Vyresnių kaip 65 metų žmonių organizme abakaviro farmakokinetika netirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tyrimų su bakterijomis metu mutageninio abakaviro poveikio nepastebėta, tačiau žmogaus limfocitų chromosomų aberacijos tyrimo *in vitro*, pelių limfomos tyrimo bei mikrobranduolių testo *in vivo* rezultatai rodo, jog toks aktyvumas galimas. Žinoma, kad toks pat aktyvumas būdingas ir kitiems nukleozidų analogams. Gauti duomenys rodo, jog tuo atveju, kai koncentracija didelė, abakaviras *in vitro* ir *in vivo* šiek tiek pažeidžia chromosomas.

Kancerogeninio poveikio tyrimų metu enteriniu būdu abakaviro vartojusioms pelėms ir žiurkėms dažniau atsiradavo piktybinių ir gerybinių auglių. Abiejų rūšių gyvūnų patinams atsirado apyvarpės liaukų, patelėms – varputės liaukų piktybinių auglių. Žiurkių patinams atsirado ir skydliaukės, patelėms – kepenų, šlapimo pūslės, limfmazgių bei poodžio piktybinių auglių.

Dažniausiai tokių auglių atsirado didžiausią tirtą abakaviro paros dozę vartojusiems gyvūnams, t. y. 330 mg/kg kūno svorio dozę vartojusioms pelėms ir 600 mg/kg kūno svorio dozę vartojusioms žiurkėms. Išimtis sudaro tik apyvarpės liaukų auglys, kadangi jis atsirado pelėms, vartojusioms 110 mg/kg kūno svorio paros dozę. Pelių ir žiurkių organizme preparato ekspozicija, nesukelianti kancerogeninio poveikio, buvo atitinkamai 3 ir 7 kartus didesnė negu gydomų žmonių organizme. Nors kol kas nežinoma, ar abakaviras gali sukelti kancerogeninį poveikį žmogui, bet remiantis gautais rezultatais, galima teigti, jog gydymo nauda viršija kancerogeninio poveikio pavojų.

Ikiklinikiniais toksinio poveikio tyrimais nustatyta, jog žiurkėms ir beždžionėms dėl abakaviro poveikio padidėjo kepenų svoris. Ar šie duomenys reikšmingi klinikai, nežinoma. Klinikinių tyrimų metu toksinio poveikio kepenims nepastebėta. Kad žmogaus organizme abakaviras indukuotų savo paties arba kitų kepenyse metabolizuojamų medikamentų metabolizmą, taip pat nepastebėta.

Pelėms ir žiurkėms, abakaviro vartojusioms 2 metus, pasireiškė lengva miokardo degeneracija. Tokių gyvūnų organizme preparato ekspozicija buvo 7-24 kartus didesnė negu gydomų žmonių. Ar minėtų tyrimų rezultatai reikšmingi klinikai, nenustatyta.

Toksinio poveikio dauginimosi funkcijai tyrimų metu žiurkių (bet ne triušių) embrionui ir vaisiui pasireiškė toksinis poveikis: sumažėjo vaisiaus kūno svoris, atsirado edema, skeleto sklaidos trūkumų, vaisius anksti nugaišo gimdoje, atsivesta negyvų jauniklių. Remiantis toksinio poveikio gyvūnų embrionui ir vaisiui tyrimo rezultatais, išvados apie galimą teratogeninį poveikį padaryti neįmanoma.

Tyrimų metu žiurkių patinų ir patelių vaisingumo medikamentas nesutrikdė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

70 % sorbitolis (E420)
Sacharino natrio druska
Natrio citratas
Bevandenė citrinų rūgštis
Metilo parahidroksibenzoatas (E218)
Propilo parahidroksibenzoatas (E216)
Propilenglikolis (E1520)
Maltodekstrinas
Pieno rūgštis
Glicerolio triacetatas
Dirbtinės braškių ir bananų kvapiosios medžiagos
Išgrynintas vanduo
Natrio hidroksidas ir (arba) vandenilio chlorido rūgštis pH sureguliuoti.

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Po pirmo buteliuko atsukimo: 2 mėnesiai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno buteliukas, užsuktas vaikų sunkiai atidaromu uždoriu. Buteliuke yra 240 ml geriamojo tirpalo.

Be to, pakuotėje yra polietileno švirkšto adapteris ir 10 ml geriamasis švirkštas, kurį sudaro polipropileno vamzdelis (su sužymėtais mililitrais) ir polietileno stūmoklis.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Tiksliai preparato dozei seikėti pakuotėje yra plastmasinis adapteris ir dozavimo švirkštas. Adapteris užsukamas ant buteliuko kaklelio, prie jo prijungiamas švirkštas. Buteliukas apverčiamas ir

ištraukiamas reikiamas tirpalo kiekis. Naudojimosi juo instrukcija yra pakuotėje esančiame informaciniame lapelyje.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/99/112/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 1999 m. liepos mėn. 8 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2014 m. kovo mėn. 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijos išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Plėvele dengtos tabletės

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań
Lenkija

Geriamasis tirpalas

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Padidėjęs jautrumas abakavirui

Kiekvienoje vaistinio preparato, sudėtyje turinčio ABC, pakuotėje yra pridėta perspėjamoji kortelė, kurią pacientai turi visada nešiotis su savimi. Joje aprašomi alerginės reakcijos simptomai ir pacientai perspėjami, kad šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei, jei gydymas ABC turinčiu vaistiniu preparatu yra tęsiamas. Perspėjamoji kortelė taip pat perspėja pacientą, kad jei gydymas ABC turinčiu vaistiniu preparatu yra nutraukiamas dėl šių reakcijų, tokiu atveju pacientas daugiau niekada negali vartoti šio arba bet kurio kito ABC turinčio vaistinio preparato, nes gali pasireikšti gyvybei pavojingas kraujospūdžio mažėjimas arba ištikti mirtis.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ TABLEČIŲ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ziagen 300 mg plėvele dengtos tabletės
abakaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje tabletėje yra 300 mg abakaviro (sulfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 plėvele dengtų tablečių su laužimo vagele.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Prašom pasiimti pakuotėje esančią įspėjamąją kortelę, kadangi joje yra svarbios informacijos.

ĮSPĖJIMAS. Jeigu atsiranda simptomų, rodančių, kad gali būti padidėjusio organizmo jautrumo reakcija, būtina NEDELSIANT kreiptis į gydytoją.

„Trūktelėti čia” (įspėjamoji kortelė prijungta).

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/99/112/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

ziagen 300 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ziagen 300 mg tabletės.

abakaviras

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

ViiV Healthcare BV

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

ISPĖJAMOSIOS KORTELĖS TEKSTAS

VIENA PUSĖ

SVARBU – ISPĖJAMOJI KORTELĖ
ZIAGEN (abakaviras) tabletės
Šią kortelę būtina visada nešiotis

Kadangi Ziagen sudėtyje yra abakaviro, kai kuriems Ziagen vartojantiems pacientams gali pasireikšti padidėjusio organizmo jautrumo reakcija (sunki alerginė reakcija), kuri **gali būti mirtina**, jeigu Ziagen vartojama toliau. **NEDELSIANT BŪTINA KREIPTIS Į GYDYTOJĄ**, kad jis nustatytų, ar reikia Ziagen vartojimą nutraukti, jeigu:

- 1) išberia odą ARBA
- 2) atsiranda vienas arba daugiau simptomų iš ne mažiau kaip DVIEJŲ toliau išvardytų grupių:
 - karščiavimas;
 - dusulys, gerklės skausmas arba kosulys;
 - pykinimas, vėmimas, viduriavimas arba pilvo skausmas;
 - didelis nuovargis, skausmingumas arba savijautos pablogėjimas.

Jeigu gydymas Ziagen nutraukiamas dėl padidėjusio organizmo jautrumo reakcijos, vėl jo arba kitokių abakaviro preparatų (pvz., Kivexa, Trizivir ar Triumeq) **VISĄ LIKUSĮ GYVENIMĄ VARTOTI DRAUDŽIAMA**, kadangi per kelias valandas gali pasireikšti gyvybei pavojingas kraujospūdžio mažėjimas arba ištikti mirtis.

(žr. kitą kortelės pusę)

KITA PUSĖ

Manant, jog pasireiškė padidėjusio organizmo jautrumo reakcija, reikia tuoj pat kreiptis į gydytoją. Užsirašykite gydytojo pavardę ir telefoną:

Gydytojas.....Telefonas.....

Jeigu su gydytoju susisiekti neįmanoma, būtina nedelsiant kreiptis į gydymo įstaigą (pvz., artimiausios ligoninės skubios medicinos pagalbos skyrių).

Dėl bendrosios informacijos apie Ziagen reikia kreiptis į kompaniją „GlaxoSmithKline“ telefonu.....(čia įrašomas kompanijos atstovybės šalyje telefono numeris).

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ GERIAMOJO TIRPALO BUTELIUKO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ziagen 20 mg/ml geriamasis tirpalas
abakaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename geriamojo tirpalo mililitre yra 20 mg abakaviro (sulfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Tarp kitų medžiagų yra: sorbitolio (340 mg/ml E420), metilo parahidroksibenzoato (E218), propilo parahidroksibenzoato (E216) ir propilenglikolis (E1520). Daugiau informacijos yra pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

240 ml geriamojo tirpalo.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Prašom pasiimti pakuotėje esančią išpėjamąją kortelę, kadangi joje yra svarbios informacijos.

ĮSPĖJIMAS. Jeigu atsiranda simptomų, rodančių, kad gali būti padidėjusio organizmo jautrumo reakcija, būtina NEDELSIANT kreiptis į gydytoją.

„Trūktelėti čia” (išpėjamoji kortelė prijungta).

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Praėjus 2 mėn. nuo pirmo buteliuko atsukimo, tirpalo likutį reikia išpilti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/99/112/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

ziagen 20 mg/ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**GERIAMOJO TIRPALO BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ziagen 20 mg/ml geriamasis tirpalas
abakaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename geriamojo tirpalo mililitre yra 20 mg abakaviro (sulfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Tarp kitų medžiagų yra: sorbitolio (340 mg/ml E420), metilo parahidroksibenzoato (E218), propilo parahidroksibenzoato (E216) ir propilenglikolis (E1520). Daugiau informacijos yra pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

240 ml geriamojo tirpalo.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki
EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Praėjus 2 mėn. nuo pirmo buteliuko atsukimo, tirpalo likutį reikia išpilti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/99/112/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

ISPĖJAMOSIOS KORTELĖS TEKSTAS

VIENA PUSĖ

SVARBU – ISPĖJAMOJI KORTELĖ
ZIAGEN (abakaviras) geriamasis tirpalas
Šią kortelę būtina visada nešiotis

Kadangi Ziagen sudėtyje yra abakaviro, kai kuriems Ziagen vartojantiems pacientams gali pasireikšti padidėjusio organizmo jautrumo reakcija (sunki alerginė reakcija), kuri gali būti mirtina, jeigu Ziagen vartojama toliau. **NEDELSIANT BŪTINA KREIPTIS Į GYDYTOJĄ, kad jis nustatytų, ar reikia Ziagen vartojimą nutraukti, jeigu:**

- 1) išberia odą **ARBA**
- 2) atsiranda vienas arba daugiau simptomų iš ne mažiau kaip **DVIEJŲ** toliau išvardytų grupių:
 - karščiavimas;
 - dusulys, gerklės skausmas arba kosulys;
 - pykinimas, vėmimas viduriavimas arba pilvo skausmas;
 - didelis nuovargis, skausmingumas arba savijautos pablogėjimas.

Jeigu gydymas Ziagen nutraukiamas dėl padidėjusio organizmo jautrumo reakcijos, vėl jo arba kitokių abakaviro preparatų (pvz., Kivexa, Trizivir ar Triumeq) **VISĄ LIKUSĮ GYVENIMĄ VARTOTI DRAUDŽIAMA**, kadangi **per kelias valandas** gali pasireikšti gyvybei pavojingas kraujospūdžio mažėjimas arba ištikti mirtis.

(žr. kitą kortelės pusę)

KITA PUSĖ

Manant, jog pasireiškė padidėjusio organizmo jautrumo reakcija, reikia tuoj pat kreiptis į gydytoją. Užsirašykite gydytojo pavardę ir telefoną:

Gydytojas.....Telefonas.....

Jeigu su gydytoju susisiekti neįmanoma, būtina nedelsiant kreiptis į gydymo įstaigą (pvz., artimiausios ligoninės skubios medicinos pagalbos skyrių).

Dėl bendrosios informacijos apie Ziagen reikia kreiptis telefonu.....(čia įrašomas kompanijos atstovybės šalyje telefono numeris).

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Ziagen 300 mg plėvele dengtos tabletės abakaviras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką (žr. 4 skyrių).

SVARBU. Padidėjusio jautrumo reakcijos

Ziagen sudėtyje yra abakaviro (tai yra veiklioji medžiaga, kurios yra ir kitų vaistų, pavyzdžiui, **Kivexa**, **Triumeq** ir **Trizivir**, sudėtyje). Kai kuriems abakavirą vartojantiems žmonėms gali pasireikšti **padidėjusio jautrumo reakcija** (sunki alerginė reakcija), kuri gali kelti pavojų gyvybei, jeigu vaistai, kurių sudėtyje yra abakaviro, bus vartojami ir toliau.

Atidžiai perskaitykite visą informaciją įrėmintame skyrelyje „Padidėjusio jautrumo reakcijos“ 4 skyriuje.

Ziagen pakuotėje yra **įspėjamoji kortelė**, primenanti Jums ir medicinos personalui apie padidėjusio jautrumo abakavirui riziką. **Šią kortelę reikia išsiimti ir visada ją nešiotis.**

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ziagen ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Ziagen
3. Kaip vartoti Ziagen
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ziagen
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Ziagen ir kam jis vartojamas

Ziagen gydoma ŽIV (žmogaus imunodeficito viruso) infekcija.

Ziagen sudėtyje yra veikliosios medžiagos abakaviro. Abakaviras priklauso antiretrovirusinių vaistų, kurie vadinami *nukleozidų analogais atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI)*, grupei.

Ziagen pilnai neišgydo ŽIV infekcijos. Šis vaistas mažina virusų kiekį organizme ir palaiko jį mažą. Be to, vaistas didina CD4 ląstelių kiekį kraujyje. CD4 ląstelės yra tai tam tikro tipo baltosios kraujo ląstelės, kurios svarbios organizmui kovojant su infekcijomis.

Kiekvienas organizmas kitaip reaguoja į gydymą Ziagen. Gydymo veiksmingumą stebės Jūsų gydytojas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Ziagen

Ziagen vartoti draudžiama

- jeigu yra **alergija** (*padidėjęs jautrumas*) abakavirui (arba bet kuriems kitiems vaistams, kurių sudėtyje yra abakaviro, tokiems, kaip **Triumeq**, **Kivexa** ar **Trizivir**), lamivudinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);

Atidžiai perskaitykite visą informaciją apie padidėjusio jautrumo reakcijas 4 skyriuje.
→ Jeigu manote, kad tai liečia Jus, **kreipkitės į gydytoją.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kai kuriems Ziagen nuo ŽIV vartojantiems žmonėms yra didesnė šalutinio poveikio rizika. Turite žinoti, kad kyla papildoma rizika:

- jeigu sergate **vidutine ar sunkia kepenų liga**;
- jeigu sirgote **kepenų liga**, įskaitant hepatitą B arba C;
- jeigu turite daug **antsvorio** (ypač, jeigu esate moteris);
- jeigu sergate **sunkia inkstų liga**.

→ **Jeigu yra nurodytų aplinkybių, pasakykite gydytojui.** Vartojant šį vaistą gali tekti papildomai pasitikrinti, įskaitant kraujo tyrimus. **Daugiau informacijos žr. 4 skyriuje.**

Padidėjusio jautrumo abakavirui reakcijos

Padidėjusio jautrumo reakcija (sunki alerginė reakcija) gali pasireikšti net tiems pacientams, kurie neturi HLA-B*5701 geno.

→ **Atidžiai perskaitykite visą informaciją apie padidėjusio jautrumo reakcijas šio lapelio 4 skyriuje.**

Širdies ir kraujagyslių reiškinių rizika

Paneigti, kad abakaviras gali didinti širdies ir kraujagyslių reiškinių riziką, negalima.

→ **Pasakykite gydytojui**, jeigu yra sutrikusi širdies ir kraujagyslių veikla, rūkote arba sergate kitomis ligomis, kurios gali didinti širdies ir kraujagyslių ligų riziką, pavyzdžiui, yra padidėjęs kraujospūdis arba sergate diabetu. Ziagen vartojimo nutraukti negalima tol, kol tai padaryti nurodys gydytojas.

Svarbūs simptomai, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį

Kai kuriems žmonėms, vartojantiems vaistų nuo ŽIV infekcijos, pasireiškia kitos būklės, kurios gali būti sunkios. Turite žinoti apie svarbius požymius ir simptomus, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį vartojant Ziagen.

→ **Perskaitykite visą informaciją skyrelyje „Kitas galimas šalutinis poveikis taikant gydymą nuo ŽIV vaistų deriniais“ šio lapelio 4 skyriuje.**

Kiti vaistai ir Ziagen

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant vaistažolių preparatus ar vaistus, įsigytus be recepto, **pasakykite gydytojui arba vaistininkui.**

Nepamirškite pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojant Ziagen, pradodate kartu vartoti naujų vaistų.

Kai kurie vaistai sąveikauja su Ziagen

Tokie vaistai yra:

- **fenitoinas** (gydoma **epilepsija**).
→ **Pasakykite gydytojui**, jeigu vartojate fenitoiną. Vartojant Ziagen, gydytojas turės Jus stebėti.
- **metadonas** (vartojamas kaip **heroino pakaitalas**). Abakaviras greitina metadono šalinimą iš organizmo. Jeigu vartojate metadoną, būsite stebimi, ar neatsiranda nutraukimo simptomų. Gali prireikti keisti metadono dozę.
→ **Pasakykite gydytojui**, jeigu vartojate metadoną.
- **riociguatas**, kuriuo gydomas **padidėjęs kraujospūdis kraujagyslėse** (plaučių arterijose), kuriomis kraujas iš širdies pernešamas į plaučius.
Jūsų gydytojas gali sumažinti Jums skiriamą riociguato dozę, nes abakaviras gali didinti riociguato koncentracijas kraujyje.

Nėštumas

Ziagen vartoti nėštumo metu nerekomenduojama. Ziagen ir panašūs vaistai gali daryti šalutinį poveikį vaisiui.

Jei Ziagen vartojote nėštumo metu, gydytojas gali prašyti reguliariai atlikti kraujo ir kitokius diagnostinius tyrimus, kad galėtų stebėti vaiko vystymąsi. Vaikams, kurių motinos nėštumo metu vartojo NATI, apsaugos nuo ŽIV nauda yra didesnė už galimą šalutinio poveikio pavojų.

Žindymo laikotarpis

Žindyti **nerekomenduojama** ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Be to, nežinoma, ar Ziagen sudėtyje esančios medžiagos gali išsiskirti į motinos pieną.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, **turite kuo greičiau pasitarti su gydytoju.**

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

→ **Vairuoti ar mechanizmų valdyti negalima**, išskyrus atvejus, kai gerai jaučiatės.

Ziagen sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Ziagen

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nurykite visą tabletę užsigerdami vandeniu. Ziagen galima vartoti valgant arba be maisto.

Jeigu negalite nuryti tabletės (tablečių), galite ją sutraiškyti ir sumaišyti su nedideliu kiekiu maisto arba gėrimo ir visą dozę nedelsiant išgerti.

Reguliariai lankytės pas gydytoją

Ziagen padeda kontroliuoti Jūsų būklę. Turite kasdien vartoti vaistą, kad liga nesunkėtų. Visgi gali pasireikšti kitos infekcijos ir ligos, susijusios su ŽIV infekcija.

→ **Bendraukite su savo gydytoju ir nenutraukite Ziagen vartojimo** be gydytojo nurodymo.

Kiek tablečių gerti

Suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams, kurie sveria ne mažiau kaip 25 kg

Įprasta Ziagen dozė yra 600 mg per parą. Galima gerti arba po vieną 300 mg tabletę du kartus per parą, arba po dvi 300 mg tabletes vieną kartą per parą.

Vyresniems kaip vienerių metų vaikams, kurie sveria mažiau kaip 25 kg

Dozė priklauso nuo vaiko kūno masės. Rekomenduojama dozė:

- **vaikams, kurie sveria ne mažiau kaip 20 kg, bet mažiau kaip 25 kg**, įprasta Ziagen dozė yra 450 mg per parą. Reikia vartoti arba po 150 mg (po pusę tabletės) ryte ir 300 mg (po vieną visą tabletę) vakare, arba po 450 mg (po vieną ir pusę tabletės) vieną kartą per parą, atsižvelgiant į tai, kaip nurodė Jūsų gydytojas;
- **vaikams, kurie sveria ne mažiau kaip 14 kg, bet mažiau kaip 20 kg**, įprasta Ziagen dozė yra 300 mg per parą. Reikia vartoti arba po 150 mg (po pusę tabletės) du kartus per parą, arba po 300 mg (po vieną visą tabletę) vieną kartą per parą, atsižvelgiant į tai, kaip nurodė Jūsų gydytojas.

Tabletę galima padalyti į dvi lygias dozes.

Be to, tiekiamas geriamasis tirpalas (20 mg abakaviro/ml), kuriuo gydomi jaunesni kaip trijų mėnesių kūdikiai ir vaikai, kurie sveria mažiau kaip 14 kg, arba žmonės, kuriems reikia vartoti mažesnę už įprastą dozę arba kurie negali nuryti tablečių.

Ką daryti pavartojus per didelę Ziagen dozę

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug Ziagen, reikia pasakyti gydytojui ar vaistininkui arba kreiptis į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių.

Pamiršus pavartoti Ziagen

Jeigu pamiršote išgerti vaisto dozę, padarykite tai kuo greičiau, kai prisiminsite. Toliau vaistą vartokite kaip anksčiau. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Svarbu Ziagen vartoti reguliariai, nes vartojant nereguliariai, didėja padidėjusio jautrumo reakcijų rizika.

Nustojus vartoti Ziagen

Jeigu dėl kokių nors priežasčių nutraukėte Ziagen vartojimą, ypač manydami, kad pasireiškė šalutinis poveikis, ar dėl kitos ligos:

prieš atnaujinant vaisto vartojimą, pasitarkite su gydytoju. Gydytojas nustatys, ar pasireiškę simptomai buvo susiję su padidėjusio jautrumo reakcija. Jeigu gydytojui atrodys, kad susiję, **nurodys daugiau niekada nevartoti Ziagen arba kitokių vaistų, kurių sudėtyje yra abakaviro (pvz., Triumeq, Trizivir ar Kivexa).** Svarbu vykdyti gydytojo nurodymus.

Jeigu gydytojas nurodys atnaujinti Ziagen vartojimą, paprašys Jūsų pirmąsias vaisto dozes vartoti aplinkoje, kur prireikus būtų galimybė suteikti medicininę pagalbą.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gydantis nuo ŽIV, ne visada galima pasakyti, ar šalutinio poveikio simptomus sukėlė Ziagen, kiti vartojami vaistai ar pati ŽIV liga. **Todėl labai svarbu pasakyti gydytojui apie visus Jūsų sveikatos pokyčius.**

Padidėjusio jautrumo reakcija (sunki alerginė reakcija), kuri aprašyta šio pakuotės lapelio įrėmintame skyrelyje „Padidėjusio jautrumo reakcijos“, gali pasireikšti net tiems pacientams, kurie neturi HLA-B*5701 geno.

Labai svarbu perskaityti ir suprasti informaciją apie šią sunkią reakciją.

Taikant gydymą nuo ŽIV vaistų deriniais, be **toliau išvardyto Ziagen šalutinio poveikio**, gali pasireikšti ir kitokios būklės.

Svarbu perskaityti toliau šiame skyrelyje „Kitas galimas šalutinis poveikis taikant gydymą nuo ŽIV vaistų deriniais“ esančią informaciją.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Ziagen sudėtyje yra **abakaviro** (tai veiklioji medžiaga, kurios yra ir kitų vaistų sudėtyje, pavyzdžiui, **Trizivir**, **Triumeq** ir **Kivexa**). Abakaviras gali sukelti sunkią alerginę reakciją, kuri vadinama padidėjusio jautrumo reakcija.

Tokios padidėjusio jautrumo reakcijos buvo dažniau stebėtos žmonėms, vartojantiems vaistų, kurių sudėtyje yra abakaviro.

Kam pasireiškia tokios reakcijos?

Padidėjusio jautrumo reakcijos abakavirui gali pasireikšti bet kuriam žmogui ir jos gali kelti pavojų gyvybei, jeigu Ziagen bus vartojamas toliau.

Tokios reakcijos tikimybė yra didesnė, jeigu turite geną, kuris vadinamas **HLA-B*5701** (bet ši reakcija gali pasireikšti ir tuo atveju, jeigu neturite šio geno). Prieš skiriant vartoti Ziagen, bus ištirta, ar turite šį geną. **Jeigu žinote, kad turite šį geną, prieš pradėdant vartoti Ziagen, apie tai pasakykite gydytojui.**

Maždaug 3-4 iš 100 pacientų, kurie neturėjo geno, vadinamo HLA-B*5701, klinikinių tyrimų metu vartojant abakavirą pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcija.

Kokie simptomai pasireiškia?

Dažniausi simptomai yra:

- **karščiavimas** (kūno temperatūros padidėjimas) ir **odos bėrimas**.

Kiti dažnai pasireiškiantys simptomai yra:

- **pykinimas** (blogavimas), vėmimas (šleikštulys), viduriavimas, pilvo (skrandžio) skausmas ir didelis nuovargis.

Kiti simptomai yra:

sąnarių ar raumenų skausmas, kaklo patinimas, dusulys, gerklės skausmas, kosulys, kartais pasireiškiantis galvos skausmas, akies uždegimas (konjunktyvitas), burnos opos, sumažėjęs kraujospūdis, plaštakų ar pėdų dilgčiojimas ar nutirpimas.

Kada pasireiškia tokios reakcijos?

Padidėjusio jautrumo reakcijos gali pasireikšti bet kuriuo gydymo Ziagen laikotarpiu, bet dažniausiai jų atsiranda per pirmąsias 6 gydymo savaites.

Jeigu prižiūrite vaiką, kuris gydomas Ziagen, svarbu, kad suprastumėte informaciją apie padidėjusio jautrumo reakciją. Jeigu vaikui atsiranda toliau išvardytų simptomų, svarbu, kad laikytumėtės toliau esančių nurodymų.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją:

1 jeigu pasireiškė odos išbėrimas ARBA

2 jeigu pasireiškė bent 2 simptomai iš išvardytų grupių:

- karščiavimas;
- kvėpavimo pasunkėjimas, gerklės skausmas ar kosulys;
- pykinimas ar vėmimas, viduriavimas ar pilvo skausmas;
- didelis nuovargis ar skausmingumas arba bendras negalavimas.

Gydytojas gali rekomenduoti nutraukti Ziagen vartojimą.

Jeigu nutraukėte Ziagen vartojimą

Jeigu nutraukėte Ziagen vartojimą dėl padidėjusio jautrumo reakcijos, **NIEKADA DAUGIAU NEVARTOKITE Ziagen arba bet kurių kitų vaistų, kurių sudėtyje yra abakaviro (pvz.: Trizivir, Triumeq ar Kivexa)**. Jeigu atnaujinsite vartojimą, per kelias valandas gali pasireikšti gyvybei pavojingas kraujospūdžio sumažėjimas arba ištikti mirtis.

Jeigu dėl kokių nors priežasčių nutraukėte Ziagen vartojimą, ypač manydami, kad pasireiškė šalutinis poveikis, ar dėl kitos ligos:

→ **prieš atnaujindami vaisto vartojimą, pasitarkite su gydytoju**. Gydytojas nustatys, ar simptomai buvo susiję su padidėjusio jautrumo reakcija. Jeigu gydytojui atrodo, kad susiję, **nurodys daugiau niekada nevartoti Ziagen arba kitokių vaistų, kurių sudėtyje yra abakaviro (pvz.: Trizivir, Triumeq ar Kivexa)**. Svarbu vykdyti gydytojo nurodymus.

Kartais padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė žmonėms, vėl pradėjusiems vartoti preparatą, kurio sudėtyje yra abakaviro, kuriems prieš nutraukiant vaisto vartojimą, buvo pasireiškęs tik vienas iš simptomų, išvardytų įspėjamojoje kortelėje.

Pacientams, kuriems anksčiau vartojant vaistų, kurių sudėtyje yra abakaviro, nebuvo jokių padidėjusio jautrumo simptomų, labai retais atvejais vėl pradėjus vartoti tokius vaistus, pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcija.

Jeigu gydytojas nurodys atnaujinti Ziagen vartojimą, paprašys Jūsų pirmąsias dozes vartoti aplinkoje, kur prirėkus, būtų galimybė suteikti medicininę pagalbą.

Jeigu pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcija Ziagen, grąžinkite likusias Ziagen tabletes saugiam sunaikinimui. Kaip tai padaryti, klauskite gydytojo arba vaistininko.

Ziagen pakuotėje yra **įspėjamoji kortelė**, kurioje Jums ir medicinos personalui primenama apie padidėjusio jautrumo reakcijas. **Atskirkite šią kortelę ir visą laiką turėkite ją su savimi.**

Dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 10** žmonių

- Padidėjusio jautrumo reakcija.
- Blogavimas (*pykinimas*).
- Galvos skausmas.
- Šleikštulys (*vėmimas*).
- Viduriavimas.
- Apetito nebuvimas.
- Nuovargis, energijos stoka.
- Karščiavimas (kūno temperatūros padidėjimas).
- Odos išbėrimas.

Retas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 1 000** žmonių

- Kasos uždegimas (*pankreatitas*).

Labai retas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 10 000** žmonių

- Odos bėrimas, dėl kurio gali atsirasti pūslių arba į taikinius panašus bėrimas (tamsų tašką centre supa šviesesnė sritis, o pakraštyje vėl tamsus žiedas) (*daugiaformė eritema*).
- Išplitęs bėrimas, pasireiškiantis pūslėmis ir odos lupimusi, ypač apie burną, nosį, akis ir lytinius organus (*Stivenso ir Džonsono sindromas*), ir sunkesnė bėrimo forma, dėl kurios nusilupa daugiau kaip 30 % kūno paviršiaus odos (*toksinė epidermolizė*).

- Pieno rūgšties acidozė (padidėjusi pieno rūgšties koncentracija kraujyje).

Jeigu pastebėjote tokių simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis

→ Jeigu pasireiškė sunkus ar nerimą keliantis šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, **pasakykite gydytojui arba vaistininkui.**

Kitas galimas šalutinis poveikis taikant gydymą nuo ŽIV vaistų deriniais

Taikant gydymą vaistų deriniais, įskaitant Ziagen, gydymo nuo ŽIV metu gali pasireikšti kitokios būklės.

Infekcijų ir uždegimo simptomai

Gali suaktyvėti buvusios infekcijos

Žmonių, kurių organizme yra išplitusi ŽIV infekcija (AIDS), imuninė sistema yra susilpnėjusi ir jiems yra didesnė sunkių infekcijų (*sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltų infekcijų*) pasireiškimo tikimybė. Pradėjus gydyti tokius žmones, galima pastebėti, kad suaktyvėjo buvusios slaptos eigos infekcijos ir dėl to pasireiškia uždegimo požymiai ir simptomai. Šių simptomų greičiausiai atsiranda dėl to, kad dėl imuninės sistemos sustiprėjimo organizmas pradeda vėl su jomis kovoti. Dažniausiai pasireiškiantys simptomai yra **karščiavimas** kartu su vienu iš išvardytų:

- galvos skausmas;
- pilvo diegliai;
- kvėpavimo pasunkėjimas.

Retais atvejais sustiprėjusi imuninė sistema gali kovoti ir su sveikais organizmo audiniais (pasireiškia *autoimuniniai sutrikimai*). Autoimuninių sutrikimų simptomų gali atsirasti praėjus daugeliui mėnesių nuo vaistų ŽIV infekcijai gydyti vartojimo pradžios. Gali pasireikšti tokie simptomai:

- palpitacijos (juntamas dažnas ar neritmiškas širdies plakimas) ar drebulys;
- padidėjęs aktyvumas (pernelyg didelis neramumas ir judėjimas);
- silpnumas, iš pradžių pasireiškiantis rankose ir kojose, vėliau išplintantis kūnu aukštin į liemens sritį.

Jeigu vartojant Ziagen atsirado kokių nors infekcijos simptomų:

→ **nedelsdami pasakykite gydytojui.** Kitų vaistų nuo infekcijos be gydytojo nurodymo vartoti negalima.

Gali pasireikšti kaulų sutrikimas

Kai kuriems žmonėms, kuriems taikomas gydymas nuo ŽIV vaistų deriniais, pasireiškia būklė, vadinama *osteonekroze*. Dėl šios būklės dalis kaulų audinio žūsta, nes sumažėja kaulų aprūpinimas krauju. Šios būklės atsiradimo tikimybė yra didesnė:

- jeigu vartojate vaistų derinius ilgą laiką;
- jeigu kartu vartojate vaistų nuo uždegimo, vadinamų kortikosteroidais;
- jeigu geriate alkoholį;
- jeigu imuninė sistema yra labai nusilpusi;
- jeigu turite antsvorio.

Osteonekrozės požymiai yra šie:

- sąnarių sąstingis;
- diegliai ir skausmai (ypač klubo, kelio ar peties);
- apsunkintas judėjimas.

Jeigu pastebėjote tokių simptomų:

pasakykite gydytojui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Ziagen

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Ziagen sudėtis

Veiklioji medžiaga: kiekvienoje Ziagen plėvele dengtoje tabletėje su laužimo vagele yra 300 mg abakaviro (sulfato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos: tabletės branduolyje yra mikrokristalinė celiuliozė, karboksimetilkrakmolo natrio druska, magnio stearatas ir koloidinis silicio dioksidas. Tabletės plėvelėje yra triacetinas, hipromeliozė, titano dioksidas, polisorbitas 80 ir geltonasis geležies oksidas.

Ziagen išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ant abiejų Ziagen plėvele dengtų tablečių pusių yra įspaustas užrašas „GX 623“. Tabletės yra su vagele, geltonos spalvos, kapsulės pavidalo, tiekiamos lizdinių plokštelių pakuotėse po 60 tablečių.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Ziagen 20 mg/ml geriamasis tirpalas abakaviras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką (žr. 4 skyrių).

SVARBU. Padidėjusio jautrumo reakcijos

Ziagen sudėtyje yra abakaviro (tai yra veiklioji medžiaga, kurios yra ir kitų vaistų, pavyzdžiui, **Kivexa**, **Triumeq** ir **Trizivir**, sudėtyje). Kai kuriems abakavirą vartojantiems žmonėms gali pasireikšti **padidėjusio jautrumo reakcija** (sunki alerginė reakcija), kuri gali kelti pavojų gyvybei, jeigu vaistai, kurių sudėtyje yra abakaviro, bus vartojami ir toliau.

Atidžiai perskaitykite visą informaciją irėmintame skyrelyje „Padidėjusio jautrumo reakcijos“ 4 skyriuje.

Ziagen pakuotėje yra **įspėjamoji kortelė**, primenanti Jums ir medicinos personalui apie padidėjusio jautrumo abakavirui riziką. **Šią kortelę reikia išsiimti ir visada ją nešiotis.**

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ziagen ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Ziagen
3. Kaip vartoti Ziagen
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ziagen
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Ziagen ir kam jis vartojamas

Ziagen gydoma ŽIV (žmogaus imunodeficito viruso) infekcija.

Ziagen sudėtyje yra veikliosios medžiagos abakaviro. Abakaviras priklauso antiretrovirusinių vaistų, kurie vadinami *nukleozidų analogais atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI)*, grupei.

Ziagen pilnai neišgydo ŽIV infekcijos. Šis vaistas mažina virusų kiekį organizme ir palaiko jį mažą. Be to, vaistas didina CD4 ląstelių kiekį kraujyje. CD4 ląstelės yra tai tam tikro tipo baltosios kraujo ląstelės, kurios svarbios organizmui kovojant su infekcijomis.

Kiekvienas organizmas kitaip reaguoja į gydymą Ziagen. Gydymo veiksmingumą stebės Jūsų gydytojas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Ziagen

Ziagen vartoti draudžiama

- jeigu yra **alergija** (*padidėjęs jautrumas*) abakavirui (arba bet kuriems kitiems vaistams, kurių sudėtyje yra abakaviro, tokiems, kaip **Triumeq**, **Trizivir** ar **Kivexa**), lamivudinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (*išvardytos 6 skyriuje*);

Atidžiai perskaitykite visą informaciją apie padidėjusio jautrumo reakcijas 4 skyriuje.

Jeigu manote, kad tai liečia Jus, **kreipkitės į gydytoją.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kai kuriems Ziagen nuo ŽIV vartojantiems žmonėms yra didesnė šalutinio poveikio rizika. Turite žinoti, kad kyla papildoma rizika:

- jeigu sergate vidutine ar **sunkia kepenų liga**;
- jeigu sirgote **kepenų liga**, įskaitant hepatitą B arba C;
- jeigu turite daug **antsvorio** (ypač, jeigu esate moteris);
- jeigu sergate **sunkia inkstų liga**.
Jeigu yra nurodytų aplinkybių, pasakykite gydytojui. Vartojant šį vaistą gali tekti papildomai pasitikrinti, įskaitant kraujo tyrimus. **Daugiau informacijos žr. 4 skyriuje.**

Padidėjusio jautrumo abakavirui reakcijos

Padidėjusio jautrumo reakcija (sunki alerginė reakcija) gali pasireikšti net tiems pacientams, kurie neturi HLA-B*5701 geno. **Atidžiai perskaitykite visą informaciją apie padidėjusio jautrumo reakcijas šio lapelio 4 skyriuje.**

Širdies ir kraujagyslių reiškinių rizika

Paneigti, kad abakaviras gali didinti širdies ir kraujagyslių reiškinių riziką, negalima.

Pasakykite gydytojui, jeigu yra sutrikusi širdies ir kraujagyslių veikla, rūkote arba sergate kitomis ligomis, kurios gali didinti širdies ir kraujagyslių ligų riziką, pavyzdžiui, yra padidėjęs kraujospūdis arba sergate diabetu. Ziagen vartojimo nutraukti negalima tol, kol tai padaryti nurodys gydytojas.

Svarbūs simptomai, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį

Kai kuriems žmonėms, vartojantiems vaistų nuo ŽIV infekcijos, pasireiškia kitos būklės, kurios gali būti sunkios. Turite žinoti apie svarbius požymius ir simptomus, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį vartojant Ziagen.

Perskaitykite visą informaciją skyrelyje „Kitas galimas šalutinis poveikis taikant gydymą nuo ŽIV vaistų deriniais“ šio lapelio 4 skyriuje.

Kiti vaistai ir Ziagen

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant vaistažolių preparatus ar vaistus, įsigytus be recepto, **pasakykite gydytojui arba vaistininkui.**

Nepamirškite pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojant Ziagen, pradodate kartu vartoti naujų vaistų.

Kai kurie vaistai sąveikauja su Ziagen

Tokie vaistai yra:

- **fenitoinas** (gydoma **epilepsija**).
Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate fenitoiną. Vartojant Ziagen, gydytojas turės Jus stebėti.
- **metadonas** (vartojamas kaip **heroino pakaitalas**). Abakaviras greitina metadono šalinimą iš organizmo. Jeigu vartojate metadoną, būsite stebimi, ar neatsiranda nutraukimo simptomų. Gali prireikti keisti metadono dozę.
Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate metadoną.
- **riociguatas**, kuriuo gydomas **padidėjęs kraujospūdis kraujagyslėse** (plaučių arterijose), kuriomis kraujas iš širdies pernešamas į plaučius.
Jūsų gydytojas gali sumažinti Jums skiriamą riociguato dozę, nes abakaviras gali didinti riociguato koncentracijas kraujyje.

Nėštumas

Ziagen vartoti nėštumo metu nerekomenduojama. Ziagen ir panašūs vaistai gali daryti šalutinį poveikį vaisiui.

Jei Ziagen vartojote nėštumo metu, gydytojas gali prašyti reguliariai atlikti kraujo ir kitokius diagnostinius tyrimus, kad galėtų stebėti vaiko vystymąsi. Vaikams, kurių motinos nėštumo metu vartojo NATI, apsaugos nuo ŽIV nauda yra didesnė už galimą šalutinio poveikio pavojų.

Žindymo laikotarpis

Žindyti **nerekomenduojama** ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Be to, nežinoma, ar Ziagen sudėtyje esančios medžiagos gali išsiskirti į motinos pieną.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, **turite kuo greičiau pasitarti su** gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vairuoti ar mechanizmų valdyti negalima, išskyrus atvejus, kai gerai jaučiatės.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Ziagen geriamojo tirpalo medžiagas

Šio vaisto sudėtyje yra saldiklio sorbitolio (maždaug 5 g kiekvienoje 15 ml dozėje), kuris gali laisvinti vidurius. Jeigu Jums yra nustatytas paveldimas sutrikimas fruktozės netoleravimas, šio vaisto vartoti negalima. Vieno gramo sorbitolio energinė vertė – 2,6 kcal.

Be to, Ziagen sudėtyje yra konservantų (*parahidroksibenzoatų*), kurie gali sukelti alerginių reakcijų, kurios gali būti uždelstos.

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Ziagen geriamojo tirpalo sudėtyje yra 50 mg/ml propilenglikolio. Vartojant pagal dozavimo rekomendacijas, kiekvienoje 15 ml dozėje yra maždaug 750 mg propilenglikolio.

- Jeigu Jūsų vaikas yra jaunesnis kaip 5 metų, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku prieš girdydami vaikui šį vaistą, ypač jeigu vaikas vartoja kitų vaistų, kurių sudėtyje yra propilenglikolio arba alkoholio.
- Jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį, šio vaisto Jums vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai tai daryti rekomendavo Jūsų gydytojas. Gydytojas gali papildomai Jus tikrinti, kol vartojate šį vaistą.
- Jeigu sergate inkstų ar kepenų liga yra sutrikusi, Jums šio vaisto vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai tai daryti rekomendavo Jūsų gydytojas. Gydytojas gali papildomai Jus tikrinti, kol vartojate šį vaistą.

3. Kaip vartoti Ziagen

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Ziagen galima vartoti valgant arba be maisto.

Reguliariai lankykitės pas gydytoją

Ziagen padeda kontroliuoti Jūsų būklę. Turite kasdien vartoti vaistą, kad liga nesunkėtų. Visgi gali pasireikšti kitos infekcijos ir ligos, susijusios su ŽIV infekcija.

Bendraukite su savo gydytoju ir nenutraukite Ziagen vartojimo be gydytojo nurodymo.

Kiek vaisto gerti

Suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams, kurie sveria ne mažiau kaip 25 kg

Įprasta Ziagen dozė yra 600 mg (30 ml) per parą. Galima gerti arba po 300 mg (15 ml) du kartus per parą, arba po 600 mg (30 ml) vieną kartą per parą.

Vaikams nuo 3 mėnesių, kurie sveria mažiau kaip 25 kg

Dozė priklauso nuo vaiko kūno masės. Rekomenduojama dozė yra arba 8 mg/kg kūno masės du kartus per parą, arba 16 mg/kg kūno masės vieną kartą per parą iki didžiausios visos paros dozės 600 mg per parą.

Kaip pamatuoti dozę ir vartoti vaistą?

Kad tiksliai išmatuotumėte dozę, naudokite pakuotėje esantį švirkštą. Pilname švirkšte yra 10 ml tirpalo.

1. Nuimkite plastikinę plėvelę nuo švirkšto/adapterio.
2. **Nuimkite buteliuko dangtelį.** Saugiai padėkite.
3. Nuimkite adapterį nuo švirkšto.
4. Tvirtai laikykite buteliuką. **Plastikinį adapterį išsrauskite į buteliuko kaklelį.**
5. **Švirkštą įtaisykite** tvirtai į adapterį.
6. Apverskite buteliuką.
7. **Traukite švirkšto stūmoklį**, kol įtrauksite į švirkštą pirmą dalį visos skirtos dozės.
8. Atverskite atgal buteliuką. **Ištraukite švirkštą** iš adapterio.
9. **Švirkštą nukreipkite į burną** taip, kad jo galiukas būtų už žando. **Lėtai spauskite stūmoklį**, visą laiką rydami. **Negalima** spausti per stipriai arba švirkšti tirpalą srove į galinę ryklės sienelę, nes galite uždusti.
10. **Kruopščiai išvalykite švirkštą kiekvieną kartą, kai jis ištuštinamas.**
11. **Kartokite 5-10 veiksmus** tol, kol išgersite visą dozę. *Pavyzdžiui, jeigu paskirta 30 ml dozė, reikės išgerti 3 pilnus švirkštus vaisto.*
12. Išgėrus visą dozę, švirkštą kruopščiai išplaukite švariu vandeniu. Išdžiovinkite iki kito karto, kol vėl reikės vartoti vaistą.
13. Sandariai **uždarykite buteliuką** dangteliu, neištraukę adapterio.

Ką daryti pavartojus per didelę Ziagen dozę

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug Ziagen, reikia pasakyti gydytojui ar vaistininkui arba kreiptis į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių.

Pamiršus pavartoti Ziagen

Jeigu pamiršote išgerti vaisto dozę, padarykite tai kuo greičiau, kai prisiminsite. Toliau vaistą vartokite kaip anksčiau. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Svarbu Ziagen vartoti reguliariai, nes vartojant nereguliariai, didėja padidėjusio jautrumo reakcijų rizika.

Nustojus vartoti Ziagen

Jeigu dėl kokių nors priežasčių nutraukėte Ziagen vartojimą, ypač manydami, kad pasireiškė šalutinis poveikis, ar dėl kitos ligos:

prieš atnaujinant vaisto vartojimą, pasitarkite su gydytoju. Gydytojas nustatys, ar pasireiškę simptomai buvo susiję su padidėjusio jautrumo reakcija. Jeigu gydytojui atrodys, kad susiję, **nurodys daugiau niekada nevartoti Ziagen arba kitokių vaistų, kurių sudėtyje yra abakaviro (pvz., Triumeq, Trizivir ir Kivexa).** Svarbu vykdyti gydytojo nurodymus.

Jeigu gydytojas nurodys atnaujinti Ziagen vartojimą, paprašys Jūsų pirmąsias vaisto dozes vartoti aplinkoje, kur prireikus būtų galimybė suteikti medicininę pagalbą.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gydantis nuo ŽIV, ne visada galima pasakyti, ar šalutinio poveikio simptomus sukėlė Ziagen, kiti vartojami vaistai ar pati ŽIV liga. **Todėl labai svarbu pasakyti gydytojui apie visus Jūsų sveikatos pokyčius.**

Padidėjusio jautrumo reakcija (sunki alerginė reakcija), kuri aprašyta šio pakuotės lapelio įrėmintame skyrelyje „Padidėjusio jautrumo reakcijos“, gali pasireikšti net tiems pacientams, kurie neturi HLA-B*5701 geno.

Taikant gydymą nuo ŽIV vaistų deriniais, be **toliau išvardyto Ziagen šalutinio poveikio**, gali pasireikšti ir kitokios būklės.

Svarbu perskaityti toliau šiame skyriuje skyrelyje „Kitas galimas šalutinis poveikis taikant gydymą nuo ŽIV vaistų deriniais“ esančią informaciją.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Ziagen sudėtyje yra **abakaviro** (tai veiklioji medžiaga, kurios yra ir **Kivexa**, **Triumeq** ir **Trizivir** sudėtyje). Abakaviras gali sukelti sunkią alerginę reakciją, kuri vadinama padidėjusio jautrumo reakcija.

Tokios padidėjusio jautrumo reakcijos buvo dažniau stebėtos žmonėms, vartojantiems vaistų, kurių sudėtyje yra abakaviro.

Kam pasireiškia tokios reakcijos?

Padidėjusio jautrumo reakcijos abakavirui gali pasireikšti bet kuriam žmogui ir jos gali kelti pavojų gyvybei, jeigu Ziagen bus vartojamas toliau.

Tokios reakcijos tikimybė yra didesnė, jeigu turite geną, kuris vadinamas **HLA-B*5701** (bet ši reakcija gali pasireikšti ir tuo atveju, jeigu neturite šio geno). Prieš skiriant vartoti Ziagen, bus iširta, ar turite šį geną. **Jeigu žinote, kad turite šį geną, prieš pradėdant vartoti Ziagen, apie tai pasakykite gydytojui.**

Maždaug 3-4 iš 100 pacientų, kurie neturėjo geno, vadinamo HLA-B*5701, klinikinių tyrimų metu vartojant abakavirą pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcija.

Kokie simptomai pasireiškia?

Dažniausi simptomai yra:

- **karščiavimas** (kūno temperatūros padidėjimas) ir **odos bėrimas**.

Kiti dažnai pasireiškiantys simptomai yra:

- pykinimas (blogavimas), vėmimas (šleikštulys), viduriavimas, pilvo (skrandžio) skausmas ir didelis nuovargis.

Kiti simptomai yra:

sąnarių ar raumenų skausmas, kaklo patinimas, dusulys, gerklės skausmas, kosulys, kartais pasireiškiantis galvos skausmas, akies uždegimas (konjunktyvitas), burnos opos, sumažėjęs kraujospūdis, plaštakų ar pėdų dilgčiojimas ar nutirpimas.

Kada pasireiškia tokios reakcijos?

Padidėjusio jautrumo reakcijos gali pasireikšti bet kuriuo gydymo Ziagen laikotarpiu, bet dažniausiai jų atsiranda per pirmąsias 6 gydymo savaites.

Jeigu prižiūrite vaiką, kuris gydomas Ziagen, svarbu, kad suprastumėte informaciją apie padidėjusio jautrumo reakciją. Jeigu vaikui atsiranda toliau išvardytų simptomų, svarbu, kad laikytumėtės toliau esančių nurodymų.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją:

1 jeigu pasireiškė odos išbėrimas ARBA

2 jeigu pasireiškė bent 2 simptomai iš išvardytų grupių:

- karščiavimas;
- kvėpavimo pasunkėjimas, gerklės skausmas ar kosulys;
- pykinimas ar vėmimas, viduriavimas ar pilvo skausmas;
- didelis nuovargis ar skausmingumas arba bendras negalavimas.

Gydytojas gali rekomenduoti nutraukti Ziagen vartojimą.

Jeigu nutraukėte Ziagen vartojimą

Jeigu nutraukėte Ziagen vartojimą dėl padidėjusio jautrumo reakcijos, **NIEKADA DAUGIAU NEVARTOKITE Ziagen arba bet kurių kitų vaistų, kurių sudėtyje yra abakaviro (pvz.: Trizivir, Triumeq ar Kivexa).** Jeigu atnaujinsite vartojimą, per kelias valandas gali pasireikšti gyvybei pavojingas kraujospūdžio sumažėjimas arba ištikti mirtis.

Jeigu dėl kokių nors priežasčių nutraukėte Ziagen vartojimą, ypač manydami, kad pasireiškė šalutinis poveikis, ar dėl kitos ligos:

prieš atnaujindami vaisto vartojimą, pasitarkite su gydytoju. Gydytojas nustatys, ar simptomai buvo susiję su padidėjusio jautrumo reakcija. Jeigu gydytojui atrodys, kad susiję, **nurodys daugiau niekada nevartoti Ziagen arba kitokių vaistų, kurių sudėtyje yra abakaviro (pvz.: Trizivir, Triumeq ar Kivexa).** Svarbu vykdyti gydytojo nurodymus.

Kartais padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė žmonėms, vėl pradėjusiems vartoti preparatą, kurio sudėtyje yra abakaviro, kuriems prieš nutraukiant vaisto vartojimą, buvo pasireiškęs tik vienas iš simptomų, išvardytų įspėjamojoje kortelėje.

Pacientams, kuriems anksčiau vartojant vaistų, kurių sudėtyje yra abakaviro, nebuvo jokių padidėjusio jautrumo simptomų, labai retais atvejais vėl pradėjus vartoti tokius vaistus, pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcija.

Jeigu gydytojas nurodys atnaujinti Ziagen vartojimą, paprašys Jūsų pirmąsias dozes vartoti aplinkoje, kur prirėkus, būtų galimybė suteikti medicininę pagalbą.

Jeigu pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcija Ziagen, grąžinkite likusį Ziagen geriamąjį tirpalą saugiam sunaikinimui. Kaip tai padaryti, klauskite gydytojo arba vaistininko.

Ziagen pakuotėje yra **Įspėjamoji kortelė**, kurioje Jums ir medicinos personalui primenama apie padidėjusio jautrumo reakcijas. **Atskirkite šią kortelę ir visą laiką turėkite ją su savimi.**

Dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 10** žmonių

- Padidėjusio jautrumo reakcija.
- Blogavimas (*pykinimas*).
- Galvos skausmas.
- Šleikštulys (*vėmimas*).
- Viduriavimas.
- Apetito nebuvimas.

- Nuovargis, energijos stoka.
- Karščiavimas (kūno temperatūros padidėjimas).
- Odos bėrimas.

Retas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 1 000** žmonių

- Kasos uždegimas (*pankreatitas*).

Labai retas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 10 000** žmonių

- Odos bėrimas, dėl kurio gali atsirasti pūslių arba į taikinius panašus bėrimas (tamsų tašką centre supa šviesesnė sritis, o pakraštyje vėl tamsus žiedas) (*daugiaformė eritema*).
- Išplitęs bėrimas, pasireiškiantis pūslėmis ir odos lupimusi, ypač apie burną, nosį, akis ir lytinius organus (*Stivenso ir Džonsono sindromas*), ir sunkesnė bėrimo forma, dėl kurios nusilupa daugiau kaip 30 % kūno paviršiaus odos (*toksinė epidermolizė*).
- Pieno rūgšties acidozė (padidėjusi pieno rūgšties koncentracija kraujyje).

Jeigu pastebėjote tokių simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis

Jeigu pasireiškė sunkus ar nerimą keliantis šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, **pasakykite gydytojui arba vaistininkui.**

Kitas galimas šalutinis poveikis taikant gydymą nuo ŽIV vaistų deriniais

Taikant gydymą vaistų deriniais, įskaitant Ziagen, gydymo nuo ŽIV metu gali pasireikšti kitokios būklės.

Infekcijų ir uždegimo simptomai

Gali suaktyvėti buvusios infekcijos

Žmonių, kurių organizme yra išplitusi ŽIV infekcija (AIDS), imuninė sistema yra susilpnėjusi ir jiems yra didesnė sunkių infekcijų (*sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltų infekcijų*) pasireiškimo tikimybė. Pradėjus gydyti tokius žmones, galima pastebėti, kad suaktyvėjo buvusios slaptos eigos infekcijos ir dėl to pasireiškia uždegimo požymiai ir simptomai. Šių simptomų greičiausiai atsiranda dėl to, kad dėl imuninės sistemos sustiprėjimo organizmas pradeda vėl su jomis kovoti. Dažniausiai pasireiškiantys simptomai yra **karščiavimas** kartu su vienu iš išvardytų:

- galvos skausmas;
- pilvo diegliai;
- kvėpavimo pasunkėjimas.

Retais atvejais sustiprėjusi imuninė sistema gali kovoti ir su sveikais organizmo audiniais (pasireiškia *autoimuniniai sutrikimai*). Autoimuninių sutrikimų simptomų gali atsirasti praėjus daugeliui mėnesių nuo vaistų ŽIV infekcijai gydyti vartojimo pradžios. Gali pasireikšti tokie simptomai:

- palpitacijos (juntamas dažnas ar neritmiškas širdies plakimas) ar drebulys;
- padidėjęs aktyvumas (pernelyg didelis neramumas ir judėjimas);
- silpnumas, iš pradžių pasireiškiantis rankose ir kojose, vėliau išplintantis kūnu aukštyne į liemens sritį.

Jeigu pasireiškia kokie nors infekcijos ir uždegimo simptomai arba pastebėjote kurį nors iš pirmiau nurodytų simptomų:

nedelsdami pasakykite gydytojui. Kitų vaistų nuo infekcijos be gydytojo nurodymo vartoti negalima.

Gali pasireikšti kaulų sutrikimas

Kai kuriems žmonėms, kuriems taikomas gydymas nuo ŽIV vaistų deriniais, pasireiškia būklė, vadinama *osteonekroze*. Dėl šios būklės dalis kaulų audinio žūsta, nes sumažėja kaulų aprūpinimas krauju. Šios būklės atsiradimo tikimybė yra didesnė:

- jeigu vartojate vaistų derinius ilgą laiką;
- jeigu kartu vartojate vaistų nuo uždegimo, vadinamų kortikosteroidais;
- jeigu geriate alkoholį;
- jeigu imuninė sistema yra labai nusilpusi;
- jeigu turite antsvorio.

Osteonekrozės požymiai yra šie:

- sąnarių sąstingis;
- diegliai ir skausmai (ypač klubo, kelio ar peties);
- apsunkintas judėjimas.

Jeigu pastebėjote tokių simptomų:

pasakykite gydytojui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai, naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Ziagen

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Praėjus 2 mėn. nuo pirmo buteliuko atsukimo, geriamąjį tirpalą reikia išmesti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Ziagen sudėtis

Veiklioji medžiaga: kiekviename Ziagen geriamojo tirpalo mililitre yra 20 mg abakaviro (sulfato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos yra 70 % sorbitolis (E420), sacharino natrio druska, natrio citratas, bevandenė citrinų rūgštis, metilparahidroksibenzoatas (E218), propilparahidroksibenzoatas (E216), propilenglikolis (E1520), maltodekstrinas, pieno rūgštis, glicerolio triacetatas, dirbtinės braškių ir bananų kvapiosios medžiagos, išgrynintas vanduo, natrio hidroksidas ir (arba) druskos rūgštis pH koregavimui.

Ziagen išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ziagen geriamasis tirpalas yra gelsvos spalvos braškių ir bananų kvapo tirpalas, kuris, laikui bėgant, gali tapti rudos spalvos. Tiekiami kartono dėžutėje esančiame baltos spalvos polietileno buteliuke su

vaikų sunkiai atidaromu uždoriu. Buteliuke yra 240 ml (20 mg abakaviro/ml) tirpalo. Pakuotėje yra 10 ml geriamojo tirpalo dozavimo švirkštas ir plastikinis adapteris buteliukui.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

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

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.