

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Ziagen 300 mg pillola miksija b`rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b`rita fiha 300 mg ta` abacavir (bħala sulfate).

Għal-lista kompluta ta` eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola (i) miksija b`rita

Il-pilloli b`sinjal imnaqqax biex tkun tista` taqsamhom huma sofor, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b`forma ta` kapsoli u huma mnaqqxa b`GX 623 fuq iż-żewġ naħat.

Il-pillola tista tinqasam f`żewġ nofsijiet indaqs.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtici

Ziagen hu indikat għal kombinazzjoni ta` terapija antiretrovirali għall-kura ta` l-infezzjoni bil-Vajrus ta` Immunodeficijenza Umana (HIV) f`adulti, adolexxenti u tfal (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Il-benefiċċju għall-użu ta` Ziagen huwa bbażat l-aktar minn riżultati li ħargu minn studji fuq pazjenti adulti *naïve* għall-kura u li bdew jiehdu terapija kombinata darbtejn kuljum (ara sezzjoni 5.1).

Qabel ma tinbeda kura b`abacavir, għanda ssir investigazzjoni għall-garr ta` l-allele HLA-B*5701 f`kull pazjent infettat bl-HIV, irrispettament mir-razza (ara sezzjoni 4.4). Abacavir m`għandux jintuża f`pazjenti magħrufa li jgħorru l-allele HLA-B*5701.

4.2 Pożoloġija u metodu ta` kif għandu jingħata

Ziagen għandu jiġi preskritt minn tobba b`esperjenza fil-kura ta` l-infezzjoni ta` l-HIV .

Ziagen jista` jittieħed ma` l-ikel jew fuq stonku vojta.

Biex tassigura li d-doża tkun ittieħdet kollha, għandek idealment tibla` il-pillola(i) mingħajr ma tfarrakhom.

Ziagen issibu wkoll bħala soluzzjoni orali għall-użu fit-tfal ta` 1 fuq minn tlett xhur u li jiżnu anqas minn 14kg u għal dawk il-pazjenti li ma jistgħux jiehdu pilloli.

Inkella, għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu pilloli, il-pillola(i) jistgħu jkun mfarra u miżjuda ma` ammont żgħir ta` ikel semi-solidu jew likwidu, u kollha għandhom jiġu kkunsmati mill-

ewwel (ara sezzjoni 5.2).

Adulti, adolexxenti u tfal (li jiżnu tal-anqas 25 kg):

Id-doża rrakkomandata ta' Ziagen hija 600mg kuljum. Din tista' tinghata jew 300 mg (pillola waħda) darbtejn kuljum, jew 600mg (żewġ pilloli) darba kuljum (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Tfal (li jiżnu anqas minn 25 kg):

Huwa rrakkomandat dożaġġ skont kategoriji ta' piż għal pilloli ta' Ziagen.

Għal tfal li jiżnu > 20 kg sa < 25 kg: Id-doża rrakkomandata hija ta' 450 mg kuljum. Din tista' tinghata jew bħala 150 mg (nofs pillola) li tittiehed filgħodu u 300 mg (pillola sħiħa) li tittiehed filgħaxija, jew 450 mg (pillola u nofs) li tittiehed darba kuljum.

Għal tfal li jiżnu minn 14 sa < 20 kg: Id-doża rrakkomandata hija ta' 300 mg kuljum. Din tista' tinghata jew bħala 150 mg (nofs pillola) darbtejn kulljum jew 300 mg (pillola sħiħa) darba kuljum .

Tfal anqas minn tlett xhur: L-esperjenza klinika fit-tfal li għandhom anqas minn tlett xhur hija limitata u mhijiex biżżejjed biex jiġu proposti rrakkomandazzjonijiet speċifiċi dwar id-dożaġġ (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti li jaqilbu mill-iskema ta' dożaġġ ta' darbtejn kuljum għall-iskeda ta' dożaġġ ta' darba kuljum għandhom jieħdu d-doża rrakkomandata ta' darba kuljum (kif deskritt hawn fuq) madwar 12-il siegħa wara l-aħħar doża ta' darbtejn kuljum, u mbagħad għandhom ikomplu jieħdu d-doża rrakkomandata ta' darba kuljum (kif deskritt hawn fuq) bejn wiehded u iehor kull 24 siegħa. Meta jaqilbu lura għal reġimen ta' darbtejn kuljum, il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża rrakkomandata ta' darbtejn kuljum madwar 24 siegħa wara l-aħħar doża ta' darba kuljum.

Popolazzjonijiet speċjali

Mard tal-kliewi

M'hemmx bżonn tibdil fid-doża ta' Ziagen f'pazjenti li jbatu minn xi ħsara tal-kliewi. Madanakollu, Ziagen mhuwiex rrakkomandat f'pazjenti li għandhom mard tal-kliewi fl-aħħar stadju. (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Abacavir huwa fil-parti l-kbira metabolizzat mill-fwied. Ma tista' tinghata l-ebda rrakkomandazzjoni definittiva ta' doża lill-pazjenti li jbgħatu minn indeboliment epatiku ħafif (puntegġ Child-Pugh ta' 5-6). Ma teżisti l-ebda informazzjoni klinika għall-pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever, għalhekk l-użu ta' abacavir mhux irrakkomandat sakemm mhux ġustifikat. Għandu jkun hemm osservazzjoni mill-qrib jekk abacavir jiġi użat f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif, inkluż osservazzjoni tal-livelli ta' abacavir fil-plażma jekk hu possibbli (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Anzjani

Fil-preżent m'hemmx tagħrif farmakokinetiku f'pazjenti ta' età 'l fuq minn 65 sena.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal abacavir, jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1. Ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (ara wkoll sezzjoni 4.8):

Abacavir huwa assoċjat ma' riskju għal reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (HSR) (ara sezzjoni 4.8) karatterizzati minn deni u/jew raxx ma' sintomi oħra li jindikaw l-involviment ta' ħafna organi. HSRs ġew osservati b'abacavir, li uħud minnhom kienu ta' periklu għall-ħajja, u f'każijiet rari fatali, meta ma jiġux ġestiti b'mod xieraq.

Ir-riskju li jseħh HSR għal abacavir huwa għoli għall-pazjenti li jittestjaw pozittiv għall-allel HLA-B*5701. Madanakollu, HSRs għal abacavir ġew irrapporati fi frekwenza aktar baxxa f'pazjenti li ma jgħorrox din l-allel.

Għalhekk għandhom jiġu segwiti dawn li ġejjin:

- Qabel ma tinbeda t-terapija għandu dejjem jiġi dokumentat l-istatus HLA-B*5701.
- Ziagen qatt ma għandu jinbeda fuq pazjenti bi status pozittiv għal HLA-B*5701, u lanqas fuq pazjenti bi status negattiv għal HLA-B*5701 li kien kellhom HSR suspettat għal abacavir fuq skema preċedenti li kien fiha abacavir. (eż. Kivexa, Ziagen, Triumeq)
- **Ziagen għandu jitwaqqaf mingħajr dewmien**, anke fin-nuqqas tal-allel HLA-B*5701, jekk ikun hemm suspett ta' HSR. Dewmien fit-twaqqif tal-kura b'Ziagen wara l-bidu ta' sensittività eċċessiva jista' jwassal għal reazzjoni ta' periklu għall-ħajja.
- Wara li titwaqqaf il-kura b'Ziagen minħabba raġunijiet ta' suspett ta' HSR, **Ziagen jew kwalunkwe prodott mediċinali ieħor li fih abacavir** (eż. Kivexa, Ziagen, Triumeq) **qatt ma għandu jerga jinbeda**.
- Jekk wara suspett ta' HSR għal abacavir, jerggħu jinbdew jingħataw prodotti li fihom abacavir dan jista' jwassal biex is-sintomi jerggħu jitfaċċaw wara ftit sigħat. Generalment din ir-rikaduta tkun aktar severa mill-ewwel preżentazzjoni, u tista' tinkludi pressjoni baxxa ta' periklu għall-ħajja u mewt.
- Sabiex jiġi evitat li jerggħu jibdew abacavir, pazjenti li jkunu esperjenzaw HSR suspettat għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jarmu l-bqija tal-pilloli tagħhom ta' Ziagen.

Deskrizzjoni klinika ta' HSR għal abacavir

HSR għal abacavir kienet ikkaratterizzata sew permezz ta' studji kliniċi u waqt is-segwitu ta' wara t-tqegħid fis-suq. Generalment is-sintomi dehru fl-ewwel sitt ġimgħat (żmien medjan biex jibdew ta' 11-il jum) mill-bidu tal-kura b'abacavir, **għalkemm dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jseħhu fi kwalunkwe hin waqt it-terapija**.

Kważi l-HSRs kollha għal abacavir jinkludu deni u/jew raxx. Sinjali u sintomi oħra li kienu osservati bħala parti mill-HSRs għal abacavir huma deskritti fid-dettall fis-sezzjoni 4.8 (Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula), fosthom sintomi respiratorji u gastrointestinali. B'mod importanti, dawn is-sintomi **jistgħu jwasslu għal dijanjosi ħażina ta' HSR bħala mard respiratorju**

(pulmonite, bronkite, faringite), jew gastroenterite.

Is-sintomi relatati mal-HSR jiggravaw b'terapija kontinwa u jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Dawn is-sintomi normalment ma jibqgħux jidhru meta jitwaqqaf abacavir.

Rarament, pazjenti li waqfu abacavir għal raġunijiet oħra minbarra sintomi ta' HSR esperjenzaw ukoll reazzjonijiet ta' periklu għall-ħajja fi ftit sigħat li reġgħu bdew it-terapija b'abacavir (ara Sezzjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula). F'dawn il-pazjenti abacavir għandu jerga' jinbeda biss f'ambjent fejn ikun hemm assistenza medika faċilment disponibbli.

Disfunzjoni tal-mitokondrija wara l-esponiment *in utero*

L-analogi tan-nukleosidi u tan-nukleotidi jista' jkollhom impatt fuq il-funzjoni mitokondrijali sa grad varjabbli, li huwa l-aktar qawwi bi stavudine, didanosine u zidovudine. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-mitokondrija fi trabi li huma negattivi għal HIV li kienu esposti fl-utru u/jew wara t-twelid għall-analogi tan-nukleosidi; dawn kienu jikkonċernaw, b'mod predominanti kura b'reġimens li fihom zidovudine. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li kienu rrappurtati jinkludu mard tad-demem (anemija, newtopenja) u mard metaboliku (iperlaktejtimja, iperlajpejzimja). Dawn spiss kienu reazzjonijiet li jgħaddu. Rarament ġew irrappurtati disturbi newroloġiċi li ma tfaċċawx mill-ewwel (*ipertonja*, aċċessjoni, imġiba mhux normali). Mhuwiex magħruf jekk id-disturbi newroloġiċi bħal dawn humiex tal-mument jew permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jitqiesu għal kull tarbija li tkun giet esposta *in utero* għal analogi tan-nukleosidi u tan-nukleotidi, li tippreżenta sejbiet kliniċi serji ta' etjoloġija mhux magħrufa b'mod partikolari sejbiet newroloġiċi. Dawn is-sejbiet m'għandhomx jaffettwaw ir-rakkomandazzjonijiet fis-seħħ dwar l-użu ta' terapija antiretrovirali fil-każ ta' nisa tqal biex tiġi evitata t-trasmissjoni vertikali ta' l-HIV.

Piż u parametri metabolici

Matul terapija antiretrovirali, tista' sseħħ żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demem. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu relatati ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' ħajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tal-kura, filwaqt li għaž-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi kura partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukozju fid-demem, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għall-kura tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Pankreatite

Ġiet irrappurtata l-pankreatite, iżda għadu mhux magħruf jekk dan l-effett huwiex relatat mal-kura b'abacavir.

Terapija triplika bin-nukleosidi

F'pazjenti b' *viral load* għoli (>100,000 copies/ml) għandha tkun kunsidrata b'mod speċjali l-għažla ta' kombinazzjoni tripla b'abacavir, lamivudine u zidovudine.(ara 5.1).

Kien hemm rapporti ta' rata għolja ta' falliment viroloġiku u żvilupp ta' resistenza fi stadju tal-bidu meta abacavir ingħata f'kombinazzjoni ma' tenofovir disoproxil fumarate u lamivudine darba kuljum.

Mard tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Ziagen għandhom ma' gewx stabbiliti f' pazjenti li għandhom mard fil-fwied sinifikanti. Ziagen mhuwiex rakkomandat lill-pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Pazjenti b'disfunzjoni tal-fwied pri-eżistenti, li tinkludi epatite kronika u attiva, għandhom numru akbar ta' abnormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied meta jingħataw ukoll terapija antiretrovirali, u għandhom jiġu monitorjati skont il-prattika standard. F'każ li l-mard tal-fwied qiegħed imur għall-agħar f' dawn il-pazjenti, għandha tiġi kunsidrata waqfien tal-kura għal ċertu żmien jew għal kollox.

Pazjenti infettati wkoll bil-virus tal-epatite B jew Ċ kronika

Pazjenti b'epatite B jew Ċ kronika u li jkunu qed jiġu kkurati b'terapija antiretrovirali kombinata għandhom riskju ogħla ta' reazzjonijiet avversi fil-fwied severi u potenzjalment fatali. F'każ ta' terapija antivirali għall-epatite B jew Ċ fl-istess waqt, jekk joghġbok irreferi wkoll għall-informazzjoni rilevanti dwar il-prodott għal dawn il-prodotti mediċinali.

Mard renali

Ziagen m'għandux jingħata lill-pazjenti li jsofru minn mard tal-kliwi fl-aħħar stadju. (ara sezzjoni 5.2).

Eċċipjenti

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unità tad-dożaġġ, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Sindromu ta' Rijattivazzjoni Immunitarja

F'pazjenti infettati bl-HIV, b'defiċjenza immunitarja severa fiż-żmien li tkun inbdiet it-terapija antiretrovirali kombinata (TARK), jista' jkun hemm reazzjoni nfjammatorja għall-mikrobi opportunistiċi asintomatiċi jew residwali li jwasslu għall-kundizzjonijiet kliniċi serji jew li sintomi jmorru għall-agħar. Dawn ir-reazzjonijiet ġew osservati l-aktar spiss fl-ewwel ftit ġimghat jew xhur mill-bidu tat-TARK. Eżempji rilevanti jinkludu retinite ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali lokali jew mifruxa, u pulmonite b'*Pneumocystis carinii*. Kull sintomi ta' nfammazzjoni għandhom ikunu evalwati u t-trattament jinbeda fejn hemm bżonn. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ukoll kienu rrapportati li jsejnhu fl-isfond ta' attivazzjoni immuni mill-ġdid; madankollu, il-hin irrappurtat sal-bidu huwa aktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsejnhu diversi xhur wara l-bidu tal-kura.

Ostejonekrozi

Għalkemm il-kawża tista' tkun minhabba ħafna fatturi, (li jinkludu l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum ta' alkohol, immunosoppressjoni qawwiya, indiċi ogħla ta' piż tal-ġisem), każijiet ta' ostejonekrozi nstabu li huwa partikolarment aktar komuni f'pazjenti b'HIVavvanzat u/jew użu ta' TARK fit-tul. Il-pazjenti għandhom ifittxu parir mediku jekk iħossu xi uġiġh jew *egħbusija* fil-ġogi jew isibuha diffiċli biex jiċċaqilqu.

Infezzjonijiet opportunistiċi

Pazjenti li qed jinghataw Ziagen jew xi terapija antiretrovirali ohra, xorta jistgħu joħorġulhom infezzjonijiet opportunistiċi u kumplikazzjonijiet ohra ta' l-infezzjoni ta' l-HIV. Għalhekk il-pazjenti għandhom ikunu taħt osservazzjoni klinika minn tobbja li għandhom esperjenza fuq il-kura ta' dawn li huma assoċjati mal-mard ta' l-HIV.

Avvenimenti kardjovaskulari

Għalkemm id-*data* disponibbli minn studji kliniċi u osservazzjonali b'abacavir turi riżultati inkonsistenti, bosta studji jissuggerixxu żieda fir-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari (l-aktar infart mijokardjaku) f'pazjenti ttrattati b'abacavir. Għalhekk, meta jkun preskritt Ziagen, għandha tittiehed kull azzjoni biex timminimizza kull fattur ta' riskju li jista' jinbidel (e.ż. tipjip, pressjoni għolja tad-demem, u xaħam għoli fid-demem).

Barra minn hekk, wiehed għandu jikkunsidra l-possibbiltà ta' trattamenti alternattivi għall-iskeda li fiha abacavir waqt it-trattament ta' pazjenti b'riskju kardjovaskulari għoli.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forum ohra ta' interazzjoni

Il-possibbiltà ta' interazzjonijiet permezz ta' P450 ma' prodotti mediċinali li fihom abacavir hija baxxa. Studji *in vitro* wrew li abacavir għandu potenzjal li jinibixxi ċ-ċitokroma P450 1A1 (CYP1A1). Il-P450 ma jieħux sehem importanti fil-metaboliżmu ta' abacavir, u abacavir juri potenzjal limitat li jinibixxi metaboliżmu li jseħh permezz ta' CYP3A4. Abacavir wera wkoll *in vitro* li ma jfixkilx l-enzimi CYP2C9 jew CYP2D6 f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Minn studji kliniċi ma deherx li kienx hemm metaboliżmu epatiku. Għalhekk mhux probabli li jseħhu interazzjonijiet ma' PIs antiretrovirali u prodotti mediċinali ohra metabolizzati bl-enzimi ewlenien ta' P450. Studji kliniċi wrew li m'hemm l-ebda interazzjonijiet klinikament sinifikanti bejn abacavir, zidovudine, u lamivudine.

Stimulaturi enzimatiċi qawwija bħal rifampicin, phenobarbital u phenytoin jistgħu mill-azzjoni tagħhom fuq UDP-glukuronajltransferjeżis, inaqqsu bi ftit il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' abacavir.

Ethanol: il-metaboliżmu ta' abacavir jinibidel jekk jittiehed mal-ethanol u dan jirriżulta f'żieda fl-AUC ta' abacavir ta' madwar 41%. Dawn ir-riżultati m'humiex kunsidrati klinikament sinifikanti. Abacavir m'għandu l-ebda effett fuq il-metaboliżmu tal-ethanol.

Methadone: waqt studji farmakokinetiċi, meta 600 mg ta' abacavir darbtejn kuljum inghata ma' methadone kien hemm tnaqqis ta' 35% fis- C_{max} ta' abacavir u t_{max} żdiedet b'siegha, iżda l'AUC ma nbidilx. Il-bidliet farmakokinetiċi ta' abacavir m'humiex kunsidrati klinikament rilevanti. F'dan l-istudju abacavir żied il-medja tal-*clearance* ta' methadone mis-sistema b' 22%. L-istimulazzjoni ta' enzimi responsabbli mill-metaboliżmu tal-mediċini għalhekk ma tistax tiġi eskluża. Pazjenti li qed jinghataw kura b'methadone u abacavir għandhom jiġu eżaminati għal-sintomi ta' twaqqif mil-kura li jindikaw doži baxxi, minhabba li f'kulltant jista' jkun meħtieġ *re-titration* ta' methadone.

Retinojdi: is-sustanzi retinojdi jiġu eliminati permezz ta' l-alcohol dehydrogenase. Interazzjoni b'abacavir hija possibbli iżda għadha ma ġietx studjata.

Riociguat: *In vitro*, abacavir jinibixxi CYP1A1. L-għoti konkomitanti ta' doża waħda ta' riociguat (0.5 mg) lill-pazjenti bl-HIV li jirċievu l-kombinazzjoni ta' abacavir/dolutegravir/lamivudine (600mg/50mg/300mg darba kuljum) wassal għal AUC(0-∞) ta'

riociguat ta' madwar tliet darbiet oghla meta mqabbel mal-AUC(0- ∞) ta' riociguat storiku rappurtat f'individwi b'saħħithom. Id-doża ta' riociguat jista' jkollha bżonn tiġi manqsa. Ikkonsulta l-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni ta' riociguat għal informazzjoni dwar id-dożaġġ.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Bħala regola ġenerali, meta wieħed jiddeċiedi li juża aġenti antiretrovirali għall-kura tal-infezzjoni tal-HIV f'nisa tqal u konsegwentament għat-tnaqqis tar-riskju ta' trasmissjoni vertikali tal-HIV fuq it-tarbija mhux imwielda, għandha tiġi kkunsidrata kemm *data* mill-annimali kif ukoll esperjenza klinika f'nisa tqal. Studji fl-annimali urew tossiċità fl-iżvilupp ta' embriji u feti f'firien, iżda mhux fil-fniek (ara sezzjoni 5.3). Abacavir intwera li huwa karċinoġeniku f'mudelli annimali (ara sezzjoni 5.3). Ir-relevanza klinika fil-bnedmin ta' din id-*data* mhijiex magħrufa. It-trasferiment mill-plaċenta ta' abacavir u/jew il-metaboliti tiegħu interwa li seħħ fil-bnedmin.

F'nisa tqal, aktar minn 800 riżultat wara espożizzjoni fl-ewwel trimestru u aktar minn 1000 riżultat wara espożizzjoni fit-tieni u fit-tielet trimestru ma jindikaw ebda effett malformativ u fetu/neonatali ta' abacavir. Ir-riskju malformativ mhuwiex probabbli f'umani abbażi ta' daww id-*data*.

Disfunzjoni mitokondrijali

Analogi nucleoside u nucleotide intwerew in vitro u in vivo li jikkawżaw grad varjabbli ta' ħsara mitokondrijali. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni mitokondrijali fi trabi negattivi għall-HIV espoṣti fl-utru u/jew wara t-twelid għal analogi nucleoside (ara sezzjoni 4.4).

Treddigh

Abacavir u l-metaboli tiegħu jiġi eliminat fil-ħalib tas-sider tal-firien li qed iredgħu. Abacavir jiġi eliminat ukoll fil-ħalib tal-bniedem. M'hemmx tagħrif fuq is-sigurtà ta' abacavir meta jingħata lit-trabi li għandhom anqas minn tlett xhur. Huwa rrakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

Fertilità

Studji fl-annimali urew li abacavir ma kellu ebda effett fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Għal hafna mir-reazzjonijiet avversi li ġew rappurtati, għadu mhux magħruf jekk kinux relatati ma' Ziagen, jew ma' xi wieħed mill-għażla vasta ta' prodotti mediċinali li jiġu wżati fit-kura ta' l-infezzjonijiet ta' l-HIV, jew jekk kienux riżultat tal-proċess tal-marda. Hafna mir-reazzjonijiet avversi elenkati hawn taħt isehħu b'mod komuni (dardir, rimettar, dijarea, deni, letargija, raxx) f'pazjenti b'sensittività eċċessiva għal abacavir. Għalhekk, pazjenti li jkollhom xi wieħed minn dawn is-sintomi għandhom jiġu vvalutati bir-reqqa għall-preżenza ta' din is-sensittività eċċessiva (ara sezzjoni 4.4). Ġew irrapportata każijiet rari hafna ta' eritema

multiforme, is-sindromu ta' Stevens-Johnson jew nekroliżi epidermali tossika fejn ma setgħetx tiġi eskluża sensittività eċċessiva għal abacavir. F'kazijiet bħal dawn prodotti mediċinali li fihom abacavir għandhom jitwaqqfu għal kollox.

Hafna mill-effetti avversi ma jfixklux il-kura. Kienu klassifikati b'dawn il-kriterji:- komuni hafna (>1/10), komuni (>1/100 sa <1/10), mhux komuni(>1/1,000 sa <1/100), rari (>1/10,000 sa <1/1,000) rari hafna (<1/10,000).

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Komuni: anoressja

Rari hafna: aċidożi lattika

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni: uġiġħ ta' ras

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: nawżeja, rimettar, dijarea

Rari: pankreatite

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Komuni: raxx (mingħajr sintomi sistemici)

Rari hafna: *erythema multiforme*, sindromu ta' *Stevens-Johnson* u nekroliżi tossika epidermali

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni: deni, letargija, għejja.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal abacavir

Is-sinjali u s-sintomi ta' din l-HSR huma elenkati hawn taħt. Dawn ġew identifikati jew minn studji kliniċi jew minn sorveljanza wara t-tqegħid fis-suq. Dawk li ġew irrapportati **f'mill-inqas 10%** tal-pazjenti b'reazzjoni ta' sensittività eċċessiva huma f'test b'tipa grassa.

Kważi l-pazjenti kollha li jiżviluppaw reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva jkollhom deni u/jew raxx (ġeneralment makulopapulari jew urtikarjali) bħala parti mis-sindromu, madankollu sehhew reazzjonijiet mingħajr raxx jew deni. Sintomi ewlenin oħra jinkludu sintomi gastrointestinali, respiratorji jew kostituzzjonali bħal letargija u telqa.

<i>Ġilda</i>	Raxx (ġeneralment makulopapulari jew urtikarjali)
<i>Passaġġ gastrointestinali</i>	Dardir, rimettar, dijarea, uġiġħ addominali, ulċeri fil-halq
<i>Passaġġ respiratorju</i>	Dispnea, sogħla, uġiġħ fil-grizmejn, sindromu ta' diffikultà respiratorja fl-adulti, insuffiċjenza respiratorja
<i>Mixxellanji</i>	Deni, letargija, telqa, edema, limfadenopatija, pressjoni baxxa, konguntivite, anafilassi
<i>Newroloġiċi/Psikjatriċi</i>	Uġiġħ ta' ras, parastesija

<i>Ematologiċi</i>	Limfopenija
<i>Fwied/frixa</i>	Testijiet elevati tal-funzjoni tal-fwied , epatite, insuffiċjenza tal-fwied
<i>Muskuloskelettriċi</i>	Mijalgja , rarament mijolisi, artralġja, zieda fil-creatine phosphokinase
<i>Urologija</i>	Krejinina għolja, insuffiċjenza renali

Sintomi relatati m' din l-HSR jaggravaw b'terapija kontinwa u jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja u f'każijiet rari, kienu fatali.

Jekk abacavir jerga' jinbeda wara HSR għal abacavir dan iwassal biex is-sintomi jergħu jiffaċċaw wara ftit sigħat. Din ir-rikaduta tal-HSR hija normalment aktar severa mill-ewwel preżentazzjoni, u tista' tinkludi pressjoni baxxa ta' periklu għall-ħajja u mewt. Reazzjonijiet simili sehħew ukoll b'mod mhux frekwenti wara li abacavir reġa' inbeda f'pazjenti li kellhom biss wieħed mis-sintomi ewlenin ta' sensittività eċċessiva (ara hawn fuq) qabel ma waqqfu abacavir; u f'okkażjonijiet rari ħafna dehru wkoll f'pazjenti li reġgħu bdew it-terapija mingħajr ma kien kellhom ebda sintomu preċedenti ta' HSR (jiġifieri pazjenti li qabel kienu kunsidrati li kienu jittolleraw abacavir).

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm jistgħu jiżiedu matul terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Sindromu ta' Rijattivazzjoni Immunitarja

F'pazjenti infettati bl-HIV, b'defiċjenza immunitarja severa fiż-żmien li tkun inbdiet it-terapija antiretrovirali kombinata (TARK), jista' jkun hemm reazzjoni nfjammatorja għall-mikrobi opportunistiċi asintomatiċi jew residwali. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ukoll kienu rrapportati li jsehħu fl-isfond ta' attivazzjoni immuni mill-ġdid; madankollu, il-ħin irrappurtat sal-bidu huwa aktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsehħu diversi xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Ostejonekrozi

Każijiet ta' ostejonekrozi nstabu li huwa partikolarment aktar komuni f'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa, b'HIV avanzat u/jew użu ta' TARK fit-tul. Il-frekwenza ta' din m'hijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Bidliet fil-kimiċi tal-laboratorju

Fi studji kliniċi kontrollati l-abnormalitajiet tal-laboratorju relatati mal-kura ta' Ziagen ma kienux komuni, u ma giet osservata l-ebda differenza fl-inċidenza ta' l-abnormalitajiet bejn pazjenti fuq Ziagen u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Popolazzjoni pedjatrika

Fil-Prova ARROW (COL105677) ħadu sehem 1206 pazjenti pedjatriċi infettati bl-HIV li l-età tagħhom kienet tvarja bejn it-3 xhur u 17-il sena, li 669 minnhom irċewew abacavir u lamivudine

jew darba jew darbtejn kuljum (ara sezzjoni 5.1). Ma giet identifikata l-ebda kwistjoni addizzjonali ta' sigurtà f'suġġetti pedjatriċi li kienu qed jirċievu jew dożaġġ ta' darba jew ta' darbtejn kuljum meta mqabbla mal-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)

4.9 Doża eċċessiva

F'studji kliniċi ngħataw doži f'daqqa sa 1200 mg u doži ta' kuljum sa 1800 mg ta' Ziagen lill-pazjenti. Ma ġewx irrapportati reazzjonijiet avversi oħra barra dawk irrapportati għal doži normali. L-effetti ta' doži aktar għolja għadhom mhux magħrufa. Hekk ikun hemm każ ta' doża eċċessiva l-pazjent għandu jibqa taħt osservazzjoni għall-evidenza ta' tossiċità (ara sezzjoni 4.8), u kura ta' support bażika għandha tingħata kif ikun hemm bżonn. Għadu mhux magħruf jekk abacavir jistax jitneħħa b' dijalizi peritoneali jew b'imodjalizi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Propjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika - Inibituri tan-nukleosajd reverse transcriptase, Kodiċi ATC: J05AF06

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Abacavir huwa NRTI. Huwa sustanza selettiva antivirali qawwija kontra L-HIV-1 u HIV-2. Abacavir jiġi mmetabolizzat fiċ-ċelloli għal sustanza attiva, *carbovir 5'-triphosphate* (TP). Studji *in vitro* wrew li jaħdem fuq l-HIV billi jimpedixxi l-eżima HIV reverse transcriptase, li jwassal għal eġġuq tat-tarf tal-katina u l-interruzzjoni taċ-ċiklu ta' replikazzjoni tal-vajrus. L-attività antivirali ta' abacavir fil-kultura taċ-ċelloli ma gietx antagonizzata meta kkombinat mal-inibituri reverse transcriptase nukleosidi (NRTIs - nucleoside reverse transcriptase inhibitors) didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir jew zidovudine, mal-inibitur reverse transcriptase mhux nukleosidi (NNRTI - non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) nevirapine, jew mal-inibitur tal-protease (PI) amprenavir.

Reżistenza

Reżistenza in vitro

Iżolati tal-HIV-1 reżistenti għal abacavir ġew magħżula *in vitro* u huma assoċjati ma' tibdiliet ġenotipiċi speċifiċi tar-reverse transcriptase (RT) *codon region* (codons M184V, K65R, L74V u Y115F). Reżistenza virali għal abacavir tiżviluppa relattivament bil-mod *in vitro*, li jirrikjedu bosta mutazzjonijiet sabiex tintlaħaq żieda klinikament rilevanti fl-EC₅₀ fuq dak tal-vajrus li jinsab fin-natura.

Reżistenza in vivo (Pazjenti li qatt ma rċewew terapija)

Iżolati minn hafna pazjenti li jkunu għaddejin minn falliment viroloġiku b'sistema ta' kura li jkun fiha abacavir, ma urew l-ebda bdil mill-livell bażiku fejn għandu x'jaqsmu NRTI (45%) jew M184V biss jew għażla ta' M184I (45%) fi studji kliniċi prinċipali. Il-frekwenza ta' selezzjoni totali għal M184V jew M184I kienet għolja (54%), u s-selezzjoni ta' L74V (5%), K65R (1%) u Y115F (1%) kienet anqas komuni. Sar magħruf li ż-żieda ta' zidovudine fis-sistema ta' kura tnaqqas il-frekwenza ta' selezzjoni ta' L74V u K65R fil-preżenza ta' abacavir (ma' zidovudine: 0/40, mingħajr zidovudine: 15/192, 8%).

Terapija	Abacavir + Combivir ¹	Abacavir + lamivudine + NNRTI	Abacavir + lamivudine + PI (jew PI/ritonavir)	Totali
Numru ta' Suġġetti	282	1094	909	2285
Numru ta' Fallimenti Viroloġiċi	43	90	158	291
Numru ta' Genotipi fuq Terapija	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%)
MAT ³	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir fih doża fissa ta' kumbinazzjoni ta' lamivudine u zidovudine

2. Jinkludi tlett fallimenti mhux viroloġiċi u erba' fallimenti viroloġiċi mhux konfermati

3. Numru ta' suġġetti b'≥1 Mutazzjonijiet ta' l-Analogi ta' Thymidine (MAT).

MAT jistgħu ikunu magħżula meta analogi ta' *thymidine* ikollhom x'jaqsmu ma' abacavir. F'meta-analiżi ta' sitt studji kliniċi, l-MAT ma kienux magħżula minn sistemi ta' kura li fihom abacavir mingħajr zidovudine (0/127), imma kienu magħżula minn sistemi ta' kura li fihom abacavir u l-analogu ta' thymidine zidovudine (22/86, 26%).

Resistenza in vivo (pazjenti b'esperjenza ta' kura)

Tnaqqis klinikament sustanzjali fis-suxxettibilità ta' abacavir deher f'iżolati kliniċi ta' pazjenti, b'replikazzjoni mingħajr kontroll tal-virus, li kienu ttrattati minn qabel bi u huma reżistenti għall-inibituri ta' nukleosidi oħra. F'meta-analiżi ta' hames studji kliniċi fejn żdied abacavir biex iqawwi t-terapija, minn 166 suġġett, 123 (74%) kellhom M184V/I, 50 (30%) kellhom T215Y/F, 45 (27%) kellhom M41L, 30 (18%) kellhom K70R u 25 (15%) kellhom D67N. Ma kienx hemm K65R u L74V u Y115F ma kienux komuni (≤3%). Rigressjoni fl-immudellar loġistiku tal-valur imbassar tal-ġenotip (addattat għall-livell bażiku fil-plażma ta' HIV-1 RNA [vRNA], l-għadd ta' ċelloli CD4+, in-numru ta' drabi u t-tul ta' terapiji antiretrovirali fil-passat), wera li l-preżenza ta' 3 jew aktar mutazzjonijiet assoċċjati ma' reżistenza b'NRTI, kellhom x'jaqsmu ma' reazzjoni mnaqqsa fir-4 Ġimgha (p=0.015) jew 4 jew aktar mutazzjonijiet fil-medja ta' 24 Ġimgha

($p \leq 0.012$). Barra minn hekk, il-kumpless ta' dhul 69 jew il-mutazzjoni Q151M, li l-biċċa l-kbira ssibhom ma' A62V, V75I, F77L u F116Y, dawn jagħmlu reżistenza kbira għal abacavir.

Mutazzjoni tal-lina bażi ta' Reverse Transcriptase	Ir-4 Ġimgha (n = 166)		
	n	Bidla Medja vRNA ($\log_{10}$ c/ml)	Persentaġġ b' <400 copies/ml vRNA
Xejn	15	-0.96	40%
M184V wahdu	75	-0.74	64%
Kull mutazzjoni ta' NRTI wahda	82	-0.72	65%
Kull żewġ mutazzjonijiet assoċjati ma' NRTI	22	-0.82	32%
Kull tlett mutazzjonijiet assoċjati ma' NRTI	19	-0.30	5%
4 jew aktar mutazzjonijiet assoċjati ma' NRTI	28	-0.07	11%

Reżistenza finotipika u cross-resistance

Reżistenza finotipika għal abacavir għanda bżonn almenu mutazzjoni wahda ohra magħżula għal abacavir, jew M184V b'ħafna MAT. *Cross-resistance* finotipika għal NRTI ohra bil-mutazzjoni M184V jew M184IM waħedha hija limitata. Zidovudine, didanosine, stavudine u tenofovir iżżommu l-attività antiretrovirali tagħhom kontra dawn it-tipi differenti ta' HIV-1. Il-preżenza ta' M184V ma' K65R tagħmel *cross-resistance* ma' abacavir, tenofovir, didanosine u lamivudine. Il-preżenza ta' M184V ma' Y115F tagħmel *cross-resistance* bejn abacavir u lamivudine. L-użu addattat ta' abacavir jista' jkun iggwidat bl-użu ta' algoritmi ta' reżistenza kurrenti.

Cross-resistance bejn abacavir u antiretrovirali ta' tip ieħor (e.ż. PIs jew NNRTIs) mhix probabbli.

Effikaċja klinika u sigurtà

Id-dimostrazzjoni tal-benefiċċju ta' Ziagen hija bbażata l-aktar fuq studji li saru f'adulti li qatt ma ingħatalhom kura billi ntuzat sistema ta' Ziagen 300mg darbtejn kuljum flimkien ma' zidovudine u lamivudine.

Doża (300mg) darbtejn kuljum:

- *Adulti li qatt m'ingħatalhom kura antiretrovirali –*

F'pazjenti adulti li qed jinghataw abacavir ma' lamivudine u zidovudine il-proporzjon ta' pazjenti b' *viral load* li ma jitkejjilx (<400 copies/ml) kien bejn wiehded u iehor ta' 70% (l-analizi intent-to-treat fi żmien 48 ġimgħa) b'żieda korrispondenti f' ċelloli CD4.

Studju kliniku fl-adulti *randomised, double blind*, kontrollat bil-placebo, qabbel l-użu ta' abacavir, lamivudine u zidovudine mogħtija flimkien ma' l-użu ta' indinavir, lamivudine u zidovudine mogħtija flimkien. Minhabba numru kbir li kellhom iwaqqfu l-kura qabel il-waqt (42% tal-pazjenti bdew u ma komplewx il-kura sat-48 ġimgħa), ma setghax ikun hemm konklużjoni definittiva rigward l-ekwivalenza bejn dawn iż-żewġ tipi ta' reġimens fit-48 ġimgħa. Għalkemm effett antivirali simili deher bejn il-kura b'abacavir u indinavir f' termini tan-numru ta' pazjenti b' *viral load* li ma jitkejjilx (≤ 400 kopji/ml; analizi ta' l-intenzjoni għal-kura (ITT), 47% kontra 49%; bħala analizi tal-kura (AT), 86% kontra 94% għal kombinazzjonijiet ta' abacavir u ta' indinavir rispettivament), ir-riżultati wrew li l-kombinazzjonijiet ta' indinavir kienu aħjar, l-aktar f'dak il-grupp żgħir ta' pazjenti b' *viral load* għoli ($>100,000$ kopji/ml fil-linja bażi; ITT, 46% kontra 55%; AT, 84% kontra 93% għal abacavir u indinavir rispettivament).

Fi studju kliniku kkontrollat, *double-blind*, f'aktar minn ċentru wiehded, (CAN 30024), 654 pazjent infettati bl-HIV u li qatt ma inghatalhom kura antiretrovirali, irċewew b'mod *randomised* jew abacavir 300mg jew zidovudine 300mg darbtejn kuljum, kemm flimkien ma' lamivudine 150mg darbtejn kuljum u efavirenz 600mg darba kuljum. It-trattament *double-blind* dam mill-anqas 48 ġimgħa. Fil-popolazzjoni bl-intenzjoni ta' kura (*intent-to-treat* jew ITT), 70% tal-pazjenti fil-grupp ta' abacavir mqabbla ma' 69% tal-pazjenti fil-grupp ta' zidovudine, laħqu livell viroloġiku ta' HIV-1 RNA fil-plażma ta' ≤ 50 kopji/ml sat-48 ġimgħa (*point estimate* ta' differenza fil-kura: 0.8, 95% CI- 6.3, 7.9). Fl-analizi kif trattat (*as treated* jew AT), id-differenza bejn iż-żewġ friegħi kienet aktar ċara (88% fil-grupp ta' abacavir mqabbla ma' 95% tal-pazjenti fil-grupp ta' zidovudine (*point estimate* ta' differenza fil-kura: -6.8, 95%CI – 11.8; -1.7). Iż-żewġ analizi iżda, kienu jaqblu mal-konklużzjoni li ma kien hemm ebda inferjorita' bejn iż-żewġ friegħi ta' kura.

ACTG5095 kien studju kliniku kkontrollat bil-placebo, *randomised* (1:1:1), *double-blind*, li sar f'1147 adult infettat bl-HIV-1 li qatt ma hađu terapija antiretrovirali, fejn tqabblu 3 tipi ta' kura: zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) ma' ZDV/3TC/EFV ma' ZDV/3TC/ABC. Wara li kienu segwiti għall-32 ġimgħa, it-terapija triplika bit-tlett nukleosidi ZDV/3TC/ABC instabet li kienet inferjuri viroloġikament għaż-żewġ friegħi l-oħra irrespettivament mill-piż virali tal-linja bażi ($<100,000$ kopja kull ml), b'26% tas-suġġetti fuq il-fergħa ZDV/3TC/ABC, 16% fuq il-fergħa ZDV/3TC/EFV u 13% fuq il-fergħa ta' erbgħa mediċini li kienu kkategorizzati bħala falliment viroloġiku (HIV RNA >200 kopji kull ml). Fit-48 ġimgħa il-proporzjon ta' suġġetti b'HIV RNA <50 kopja kull ml kienu 63%, 80% u 86% għall-fergħat ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV u ZDV/3TC/ABC/EFV rispettivament. Il-Bord ta' Data fuq Osservazzjoni ta' Sigurta' għall-istudju waqqaf il-fergħa ZDV/3TC/ABC f'dan iż-żmien fuq bażi ta' proporzjon aktar għoli ta' pazjenti b'falliment viroloġiku. Il-fergħat l-oħra komplew b'mod *blinded*. Wara li ġew segwiti għal medja ta' 144 ġimgħa, 25% tas-suġġetti fuq il-fergħa ZDV/3TC/ABC/EFV u 26% fuq il-fergħa ZDV/3TC/EFV ġew kategorizzati li kellhom falliment viroloġiku. Ma kienx hemm differenza kbira fiż-żmien għall-ewwel falliment viroloġiku ($p=0.73$ test *log-rank*) bejn iż-żewġ fergħat. F'dan l-istudju, iż-żieda ta' ABC ma' ZDV/3TC/EFV ma żieditx b'hafna l-effikaċja.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Falliment virologiku (HIV RNA>200 kopja/ml)	32 ġimgħa	26%	16%	13%
	144 ġimgħa	-	26%	25%
Suċċess virologiku (48ġimgħa HIV RNA <50kopja/ml)		63%	80%	86%

- *Adulti li kienu ngħataw terapija qabel*

F'adulti li jkollhom esponiment moderat ta' terapija antiretrovirali l-użu ta' abacavir mal-kombinazzjoni tat-terapija antiretrovirali kienet ftit aktar effettiva biex tnaqqas il-viral load (bidla medjana 0.44 log₁₀ kopji/ml f' 16-il ġimgħa).

F'pazjenti li jingħataw minn qabel doża għolja ta' NRTI l-effikaċja ta' abacavir hija baxxa ħafna. Kemm dan jista' jservi bħala parti minn reġimen kombinat ġdid jiddependi minn-natura u t-tul tat-terapija li tingħata qabel li jista' jkun laqtet varjanti ta' l-HIV-1 b'cross-resistance għal abacavir.

Doża (600mg) darba kuljum:

- *Adulti li qatt ma rċewew terapija qabel*

Studju kkontrollat, *double-blind* ta' 48 ġimgħa b'770 adult infettati bl-HIV li qatt ma ingħatalhom kura qabel, f'aktar minn ċentru wieħed (CAN 30021), wera li d-doża ta' darba kuljum ta' abacavir hija effettiva. Dawn kienu primarjament pazjenti asintomatiċi nfettati bl-HIV - *Centre for Disease Control and Prevention* (CDC) Stadju A. Dawn ġew *randomised* u ingħataw jew abacavir 600mg darba kuljum jew 300mg darbtejn kuljum, flimkien ma' efavirenz u lamivudine darba kuljum. Suċċess kliniku simili (*point estimate* għal differenza fil-kura – 1.7, 95%CI- 8.4,4.9) kienu osservati għaž-żewġ dożi. Min dawn ir-riżultati, wieħed jista' jikkonkludi b'kunfidenza ta' 95% li d-differenza vera ma hijiex akbar min 8.4% lejn id-doża ta' darbtejn kuljum. Din id-differenza potenzjali hija biżżejjed żgħira biex tiddeċiedi fuq kollox li abacavir darba kuljum ma huwiex inferjuri għal abacavir darbtejn kuljum.

Kien hemm ukoll incidenza baxxa ta' falliment virologiku (*viral load* ta' >50kopja/ml) kemm fil-gruppi li kienu qed jieħdu l-kura darba kuljum kif ukoll gruppi li kienu qed jieħdu l-kura darbtejn kuljum (10% u 8% rispettivament). F'kampjun żgħir għal analiżi ġenotipika, kien hemm it-tendenza ta' rata aktar għolja ta' mutazzjonijiet assoċjati ma NRTI fid-doża ta' darba kuljum meta mqabbla mad-doża ta' abacavir darbtejn kuljum. L-ebda konkluzzjoni soda ma setgħet tkun deċiża minħabba n-nuqqas ta' informazzjoni li harget min dan l-istudju. Informazzjoni fit-tul fuq abacavir użat darba kuljum (għal aktar min 48 ġimgħa) hija limitata bħalissa.

- *Adulti li kienu ngħataw terapija qabel*

Fl-istudju CAL30001, 182 pazjent b'esperjenza tat-terapija u li kellhom indeboliment virologiku ġew *randomised* u ngħataw trattament b'doża fissa ta' abacavir/lamivudine (FDC) darba kuljum jew bi 300 mg abacavir darbtejn kuljum u 300 mg lamivudine darba kuljum, it-tnejn mgħotija

flimkien ma' tenovir u PI jew NNRTI għal 48 ġimgħa. Ir-riżultati indikaw li l-grupp FDC ma kienux inferjuri għall-grupp li ħadu abacavir darbtejn kuljum, bażati fuq tnaqqis simili fl-HIV-1 RNA kif imkejje b'żona medja taħt il-*curve minus baseline* (AAUCMB, $-1.65 \log_{10}$ kopji/ml kontra $-1.83 \log_{10}$ kopji/ml rispettivament, 95% CI $-0.13, 0.38$). Il-proporzjonijiet b' HIV-1 RNA < 50 kopja/ml (50% kontra 47%) u < 400 kopja/ml (54% kontra 57%) kienu simili wkoll f'kull grupp (popolazzjoni ITT). Madankollu, billi kien hemm biss pazjenti b'esperjenza moderata inklużi f'dan l-istudju bi żbilanċ fil-baseline viral load bejn id-dirghajn, dawn ir-riżultati għandhom ikun interpretati b'ċerta kawtela.

Fl-istudju ESS30008, 260 pazjent b'soppressjoni viroloġika fuq sistema ta' terapija first line bi 300 mg abacavir u 150 mg lamivudine, it-tnejn meħudin darbtejn kuljum flimkien ma' PI jew NNRTI, ġew *randomised* biex ikompli b'din is-sistema jew jaqilbu għal abacavir/lamivudine FDC flimkien ma' PI jew NNRTI għal 48 ġimgħa.

Ir-riżultati indikaw li l-grupp FDC kien assoċjat ma' riżultat viroloġiku simili mhux inferjuri, paragunat mall-grupp ta' abacavir u lamivudine, bażati fuq proporzjonijiet ta' individwi b' HIV-1 RNA < 50 kopji/ml (90% u 85% rispettivament, 95% CI $-2.7, 13.5$).

Aktar tagħrif

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Ziagen f' numru ta' kuri kombinati differenti għadhom s'issa ma ġewx mkejla għal kollox (l-aktar b'kombinazzjoni ma' NNRTIs).

Abacavir jidhol fil-fluwidu ċerebrospinali (CSF) (ara sezzjoni 5.2), u deher li jnaqqas il-livelli ta' l-HIV-1 RNA fis-CSF. Madanakollu, ma deheru l-ebda effetti fuq funzjonijiet newrofizjoloġiċi meta ngħata lill-pazjenti bl-*AIDS dementia complex*.

Popolazzjoni pedjatrika:

Fi studju randomizzat, multiċentriku u kkontrollat ta' pazjenti pedjatriċi, infettati bl-HIV sar tqabbil randomizzat ta' skema li kienet tinkludi dożaġġ ta' abacavir u lamivudine darba kuljum kontra darbtejn kuljum. 1206 pazjenti pedjatriċi li l-età tagħhom kienet tvarja minn 3 xhur sa 17-il sena ħadu schem fil-Prova ARROW (COL105677) u ngħataw doži skont ir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ skont il-kategorija ta' piż fil-linji gwida dwar it-trattament tal-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa (Terapija antiretrovirali ta' infezzjoni tal-HIV fit-trabi u t-tfal, 2006). Wara 36 ġimgħa fuq reġimen li kien jinkludi abacavir u lamivudine darbtejn kuljum, 669 individwu eliġibbli kienu randomizzati biex jew ikompli bid-dożaġġ ta' darbtejn kuljum jew jaqilbu għal abacavir u lamivudine darba kuljum għal mill-inqas 96 ġimgħa. Ta' min jinnota, minn dan l-istudju, ma kienx hemm *data* klinika disponibbli għal tfal taħt is-sena. Ir-riżultati huma mqassra fit-tabella hawn taħt:

Rispons Viroloġiku Abbażi tal-HIV-1 RNA fil-Plasma ta' anqas minn 80 kopja/ml fil-Ġimgħa 48 u fil-Ġimgħa 96 fir-randomizzazzjoni ta' abacavir + lamivudine Darba Kuljum kontra Darbtejn Kuljum ta' ARROW (Analizi Osservata)

	Darbtejn Kuljum N (%)	Darba Kuljum N (%)
Ġimgħa 0 (Wara ≥ 36 Ġimgħa fuq il-Kura)		
HIV-1 RNA fil-plasma < 80 c/ml	250/331 (76)	237/335 (71)

Differenza fir-riskju (darba kuljum-darbtejn kuljum)	-4.8% (95% CI -11.5% sa +1.9%), p=0.16	
Ġimgha 48		
HIV-1 RNA fil-plasma <80 c/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Differenza fir-riskju (darba kuljum-darbtejn kuljum)	-1.6% (95% CI -8.4% sa +5.2%), p=0.65	
Ġimgha 96		
HIV-1 RNA fil-plasma <80 c/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Differenza fir-riskju (darba kuljum-darbtejn kuljum)	-2.3% (95% CI -9.3% sa +4.7%), p=0.52	

Il-grupp ta' dożaġġ ta' abacavir + lamivudine darba kuljum intwera li kien mhux inferjuri għall-grupp ta' darbtejn kuljum skont il-margini speċifikat minn qabel ta' nuqqas ta' inferjorità ta' -12%, għall-punt tat-tmiem primarju ta' <80 c/ml fil-Ġimgha 48 kif ukoll fil-Ġimgha 96 (punt tat-tmiem sekondarju) u għal-limiti stabbiliti l-oħra kollha ttestjati (<200c/ml, <400c/ml, <1000c/ml), li kollha waqghu sew f'dan il-margini ta' nuqqas ta' inferjorità. Ittestjar ta' analiżi ta' sottogrupp għall-eterogeneità ta' darba kontra darbtejn kuljum ma wera l-ebda effett sinifikanti tas-sess, tal-età, jew tat-tagħbija virali waqt ir-randomizzazzjoni. Il-konklużjonijiet appoġġjaw nuqqas ta' inferjorità irrispettivament mill-metodu ta' analiżi.

Fi studju separat li qabbel il-kombinazzjonijiet mhux blindati ta' NRTI (bi jew mingħajr nelfinavir blindad) fit-tfal, kien hemm proporzjon akbar ta' dawk li rċewew kura b'abacavir u b'lamivudine (71%) jew b'abacavir u zidovudine (60%) li kellhom HIV-1 RNA ta' ≤400 kopja/ml fit-48 ġimgha, meta mqabbla ma' dawk li rċewew kura b'lamivudine u b'zidovudine (47%) [p = 0.09, analiżi tal-intenzjoni ta' kura]. Bl-istess mod, kien hemm proporzjonijiet akbar ta' tfal li rċewew kura bil-kombinazzjonijiet li kien fihom abacavir li kellhom HIV-1 RNA ta' ≤50 kopja/ml fit-48 ġimgha (53%, 42% u 28% rispettivament, p=0.07).

Fi studju farmakokinetiku (PENTA 15), erba' individwi kkontrollati viroloġikament li kellhom anqas minn 12-il xahar qalbu minn abacavir flimkien ma' soluzzjoni orali ta' lamivudine darbtejn kuljum għal reġimen ta' darba kuljum. Tliet individwi kellhom tagħbija virali mhux rilevabbli u wiehed kellu HIV-RNA plażmatika ta' 900 kopja/ml fil-Ġimgha 48. Ma kien osservat l-ebda tħassib dwar is-sigurtà f'dawn l-individwi.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Abacavir jiġi assorbit malajr u tajjeb wara jittiehed mill-halq. Il-biodisponibilità totali ta' ta' abacavir orali fl-adulti huwa ta' madwar 83%. Wara li jkun ingħata mill-halq, il-ħin medju (t_{max}) biex jintlaħqu konċentrazzjonijiet massimi ta' abacavir fis-serum huwa ta' madwar 1.5 sigħat għall-formulazzjoni tal-pilloli u madwar siegħa għas-soluzzjoni.

F'doži terapewtiċi (doża ta' 300 mg darbtejn kuljum) f'pazjenti, il-medji (CV) fissi C_{max} and C_{min} ta' abacavir fil-plażma kienu bejn wiehded u ieħor 3.0 µg/ml (30%), u 0.01 µg/ml (99%), rispettivament. L-AUC medju (CV) meqjus fuq perjodu ta' 12-il siegħa kien 6.02 µg.h/ml. (29 %) ekwivalenti għal AUC ta' bejn wiehded u ieħor 12.0µg.h/ml kuljum. Il-valur C_{max} għas-soluzzjoni orali hija ftit aktar għolja min dak tal-pilloli. Wara doża ta' pillola ta' 600mg ta' abacavir, il-medja C_{max} ta' abacavir (CV) kien bejn wiehded u ieħor 4.26µg/ml (28%) u l-medja ta' AUC kien 11.95µg.h/ml (21%).

L-ikel irritarda l-assorbiment fil-gisem u naqqas is- C_{max} iżda ma effettwax il-koncentrazzjonijiet tal-plażma (AUC). Għalhekk Ziagen jista jittiehed kemm ma' l-ikel kif ukoll waħdu .

It-teħid ta' pilloli mfarrka b'ammont żgħir ta' ikel semi-solidu jew likwidu ma jkunx mistenni li jhalli impatt fuq il-kwalita' farmaċewtika, u għalhekk ma jkunx mistenni li jbidel l-effett kliniku. Din il-konkluzjoni hija bbażata fuq tagħrif dwar il-fiżjokimika u l-farmakokinetika meta wiehded jassumi li l-pazjent ifarrak u jittrassferixxi 100% tal-pillola u jeħodha mill-ewwel.

Distribuzzjoni

Wara li jkun ingħata fil-vina, il-volum ta' distribizzjoni apparenti kien ta' madwar 0.8 l/kg, li juri li abacavir jidhol liberament fit-tessuti tal-gisem.

Studji li saru fuq pazjenti nfettati bl-HIV urew li abacavir jidhol sew fi CSF, bil-proporzjon (AUC) ta' CSF għal plażma ta' bejn 30 u 44%. Il-valuri osservati ta' l-ogħla konċentrazzjonijiet huma 9 darbiet akbar mill- IC_{50} ta' abacavir ta' 0.08 µg/ml jew 0.26 µM meta tingħata doża ta' abacavir ta' 600mg darbtejn kuljum.

Studji *in vitro* dwar kemm jeħel mal-proteini tad-demem juru li abacavir jeħel ftit biss għal moderat (~49%) mal-proteini tal-plażma umana f'koncentrazzjonijiet terapewtiċi. Dan jindika possibiltà baxxa ta' interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra permezz ta' spostament minn mal-proteini tal-plażma.

Bijotrasformazzjoni

Abacavir huwa primarjament metabolizzat mill-fwied u bejn wiehded u ieħor 2% tad-doża li tingħata titneħħa mill-gisem permezz tal-kliwi, bħala sustanza mhux mibdula. Ir-rott tal-metaboliżmu prinċipali fil-bnedmin huwa bl-alcohol dehydrogenase u b' *glucuronidation* sabiex jiproduċi l-5'-carboxylic acid u 5'-glucuronide li jirrappreżentaw 66% tad-doża li tkun ittieħdet. Is-sustanzi ffurmati joħorgu mill-urina.

Eliminazzjoni

Il-medja tal-*half-life* ta' abacavir hija madwar 1.5 sigħat. Wara diversi doži ta' abacavir mill-ħalq ta' 300mg darbtejn kuljum ma' jkunx hemm akkumulazzjoni sinifikanti ta' abacavir. It-tneħħija mill-gisem ta' abacavir issir b'metaboliżmu fil-fwied u s-sustanzi li jiffurmaw jitneħħew primarjament fl-urina. Is-sustanzi ffurmati mill-metaboliżmu u l-abacavir mhux mibdul fl-urina jilhqqu it-83% mid-doża li tingħata. Il-bqija jitneħħa fl-ippurgar.

Farmakokinetika intraċellulari

Fi studju ta' 20 pazjent infettati bl-HIV li kienu qed jieħdu 300 mg abacavir darbtejn kuljum, b'doża waħda ta' 300 mg meħuda qabel il-perijodu ta' 24 siegħa li fihom ittieħdu il-kampjuni, il-

half-life terminali, medja, geometrika ta' carbovir-TP intra-ċellulari fi stat stabbli kienet ta' 20.6 sigħat, meta mqabbla mal-half-life medja geometrika ta' abacavir fil-plażma f'dan l-istudju ta' 2.6 sigħat. Fi studju *crossover* f'27 pazjent infettat bl-HIV, espożizzjoni għal carbovir-TP ġewwa ċ-ċellola kienu aktar għoljin għas-sistema ta' kura b'abacavir 600mg darba kuljum ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max\ 24,ss} + 99\%$ u $C_{trough} + 18\%$) meta mqabbla mas-sistema ta' kura ta' 300mg darbtejn kuljum. Kollox ma' kollox dan it-tagħrif jiffavorixxi l-użu ta' 300 mg lamivudine u 600 mg abacavir darba kuljum għall-kura ta' pazjenti nfettati bl-HIV. Barra dan, l-effikaċja u s-sigurtà ta' abacavir darba kuljum intweriet fi studju kliniku ta' importanza kbira (CNA30021 – Ara sezzjoni 5.1 Esperjenza klinika).

Popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

Indeboliment epatiku

Abacavir huwa primarjament mmetabolizzat mill-fwied. Il-farmakokinetika ta' abacavir ġiet studjata f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (punteġġ *Child-Pugh* 5-6) li kienu qed jirċievu doża waħda ta' 600 mg; il-valur AUC medju (firxa) kien ta' 24.1 (10.4 sa 54.8) ug.h/ml. Ir-riżultati wrew li kien hemm żieda medja ta' 1.89-il darba [1.32; 2.70] fl-AUC ta' abacavir, u ta' 1.58-il darba [1.22; 2.04] fil-half-life tal-eliminazzjoni mill-ġisem. Ma tistax tingħata rakkomandazzjoni definittiva għal tnaqqis fid-doża f'pazjenti li jbgħatu minn indeboliment epatiku ħafif minhabba l-varjazzjoni sostanzjali fl-esponiment għal abacavir. Abacavir mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever.

Indeboliment renali

Abacavir huwa primarjament metabolizzat mill-fwied u bejn wiehded u iehor 2% ta' abacavir jitneħħa mingħajr ma jinbidel fl-urina. Il-farmakokinetika ta' abacavir f'pazjenti fl-aħħar stadju ta' mard renali hija simili għal dik ta' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi. Għalhekk m'hemmx bżonn ta' tnaqqis fid-dożaġġ f'pazjenti li jbgħatu minn indeboliment renali. Minhabba esperjenza limitata, Ziagen għandu jiġi evitat f'pazjenti fl-aħħar stadju ta' mard renali.

Popolazzjoni pedjatrika

Skont studji kliniċi li saru f'tfal, abacavir huwa assorbit tajjeb u malajr minn soluzzjoni orali u minn formulazzjonijiet ta' pilloli li jingħataw lit-tfal. L-espożizzjoni għal abacavir fil-plasma intweriet li hija l-istess għaż-żewġ formulazzjonijiet meta jingħataw fl-istess doża. Tfal li jirċievu soluzzjoni orali ta' abacavir skont ir-regimen ta' dożaġġ rakkomandat jilhqu espożizzjoni għal abacavir fil-plasma simili għall-adulti. Tfal li jirċievu pilloli orali ta' abacavir skont ir-regimen ta' dożaġġ rakkomandat jilhqu espożizzjoni oghla għal abacavir fil-plasma minn tfal li jirċievu s-soluzzjoni orali għaliex bil-formulazzjoni ta' pilloli jingħataw dozi mg/kg oghla.

M'hemmx biżżejjed tagħrif dwar is-sigurtà ta' Ziagen f'trabi ta' anqas minn tlett xhur. It-tagħrif limitat li hemm jindika li doża ta' soluzzjoni orali ta' 2 mg/kg fi trabi li għadhom kemm twieldu u li għadhom anqas minn xahar tipprovdi l-istess jew akbar AUCs, meta mqabbla ma' doża ta' soluzzjoni orali ta' 8 mg/kg mogħtija lil tfal akbar.

Inkisbet *data* farmakokinetika minn 3 studji farmakokinetiċi (PENTA 13, PENTA 15 u s-sottostudju PK ta' ARROW) li fihom hađu sehem tfal taħt it-12-il sena. Id-*data* qed tintwera fit-tabella hawn taħt:

Sommarju ta' Abacavir fi Stat Stazzjonarju fil-Plasma AUC (0-24) (µg.h/ml) u Tqabbil Statistiku għall-Għoti Orali ta' Darba jew ta' Darbtejn Kuljum fl-Istudji

Studju	Grupp ta' Età	Medja Ġeometrika ta' Abacavir f'Dożaġġ ta' 16 mg/kg Darba Kuljum (95% CI)	Medja Ġeometrika ta' Abacavir f'Dożaġġ ta' 8 mg/kg Darbtejn Kuljum (95% CI)	Medja tal-Proporzjon GLS tat-Tqabbil bejn Darba-Kontra Darbtejn Kuljum (90% CI)
Sottostudju PK ta' ARROW Parti 1	3 sa 12-il sena (N=36)	15.3 (13.3-17.5)	15.6 (13.7-17.8)	0.98 (0.89, 1.08)
PENTA 13	2 sa 12-il sena (N=14)	13.4 (11.8-15.2)	9.91 (8.3-11.9)	1.35 (1.19-1.54)
PENTA 15	3 sa 36 xahar (N=18)	11.6 (9.89-13.5)	10.9 (8.9-13.2)	1.07 (0.92-1.23)

Fl-istudju PENTA 15, il-medja ġeometrika ta' abacavir fil-plasma AUC(0-24) (95% CI) tal-erba' individwi taht it-12-il xahar li qalbu minn skeda ta' darbtejn kuljum għal reġimen ta' darba kuljum (ara sezzjoni 5.1) hija ta' 15.9 (8.86, 28.5) µg.h/ml fid-dożaġġ ta' darba kuljum u ta' 12.7 (6.52, 24.6) µg.h/ml fid-dożaġġ ta' darbtejn kuljum.

Anzjani

Il-farmakokinetika ta' abacavir ma gietx studjata f' pazjenti 'l fuq minn 65 sena.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Abacavir ma kienx mutageniku f' testijiet batteriċi li saru iżda wera attività *in vitro* fil-*lymphocyte chromosome aberration assay* umana, fil-*lymphoma assay* tal-ġurdien, u l-*in vivo micronucleus test*. Dan huwa konsistenti ma' l-attività magħrufa t' analogi tan-nukleosajds oħra. Dawn ir-riżultati jindikaw li abacavir għandu potenzjal dgħajef li jikkawża ħsara fil-kromozomi kemm *in vitro* kif ukoll *in vivo* f' testijiet b'koncentrazzjonijiet għolja.

Studji dwar il-karċinogeniċità ta' abacavir orali f' ġrieden u firien urew żieda ta' incidenza ta' tumuri malinni kif ukoll mhux malinni. Tumuri malinni ħarġu fil-glandola prepuzzjali fl-annimali tas-sess maskili u fil-glandola klitorali fl-annimali tas-sess femminili taż-żewġ speċi. Fil-firien maskili ħarġu fil-glandola tat-tirojde, u fil-fwied, fil-bużżieqa ta' l-urina, fil-glandoli żgħar limfatiċi u fis-subkute tal-firien femminili.

Il-parti l-kbira ta' dawn it-tumuri ħarġu waqt li kienet qed tinghata l-aktar doża għolja ta' abacavir ta' 330 mg/kg/kuljum fil-ġrieden u 600 mg/kg/kuljum fil-firien. L-eċċezzjoni kienet fil-każ tat-tumur tal-glandola prepuzzjali li deher f' doża ta' 110 mg/kg fil-ġrieden. L-esponiment tas-sistema għall-livell ta' bla effett fil-ġrieden u fil-firien kienet ekwivalenti għal minn 3 u 7 darbiet ta' l-esponiment sistemiku uman li jkun hemm waqt it-terapija. Filwaqt li l-potenzjal karċinogeniku fil-bnedmin mhux magħruf, dan it-tagħrif tindika li r-riskju ta' karċinogeniċità fil-bnedmin huwa anqas mill-potenzjal tal-benefiċċju kliniku.

Studji tossikoloġiċi li saru qabel l-użu kliniku, urew li l-kura b' abacavir kabbar il-piż tal-fwied fil-firien u x-xadini. Ir-relevanza klinika ta' dan mhiex magħrufa. M'hemm l-ebda evidenza minn studji kliniċi li abacavir jagħmel ħsara fil-fwied. Minbarra hekk, awto-induzzjoni tal-metaboliżmu

ta' abacavir jew l-induzzjoni tal-metabolizmu ta' xi prodotti mediċinali oħra ma ġewx osservati fil-bniedem.

Degenerazzjoni mijokardjali ħafifa fil-qalb tal-ġrieden u l-firien dehret wara li abacavir ingħata għal sentejn. L-esponimenti sistemiċi kienu ekwivalenti għal 7 sa 24 darba ta' l-esponiment sistemiku li jkun mistenni fil-bnedmin. Ir-relevanza klinika ta' dan l-istħarriġ għadu ma ġiex determinat.

Fi studji tossiċi dwar ir-reproduttività, kein hemm effett tossiku fuq l-embriju u l-fetu fil-firien iżda mhux fil-fniek. Dawn is-sejbiet kienu jinkludu tnaqqis fil-piż tal-fetu, edima tal-fetu, u zieda f'varjazzjonijiet/malformazzjonijiet skeletriċi, mwiet prematuri fil-guf u trabi li jitwieldu mejta. Ma tista tittiehed l-ebda konklużjoni fuq il-potenzjal teratoġeniku ta' abacavir minħabba dawn l-effetti tossiċi fuq l-embriju u l-fetu.

Fi studju fuq il-fertilità tal-firien ntweraw li abacavir ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità ta' l-annimali maskili u femminili.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-Pillola

Microcrystalline cellulose
Sodium starch glycollate
Magnesium stearate
Colloidal anhydrous silica

Kisja tal-Pillola

Triacetin
Methylhydroxypropylcellulose
Titanium dioxide
Polysorbate 80
Iron oxide isfar

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakketti rezistenti għat-tfal fojl tal-folja (polyvinyl chloride / aluminju / karta) li fihom 60 pillola.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/99/112/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 8 ta' Lulju 1999

Data tal-aħħar tiġdid: 21 ta' Marzu 2014

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Ziagen 20 mg/ml soluzzjoni li tittiehed mill-halq

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' soluzzjoni orali fih 20 mg ta' abacavir (bħala sulfat).

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Sorbitol (E420) 340 mg/ml

Methyl parahydroxybenzoate (E218) 1.5 mg/ml

Propyl parahydroxybenzoate (E216) 0.18 mg/ml

Propylene glycol (E1520) 50 mg/ml

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni orali.

Is-soluzzjoni orali hija soluzzjoni fl-ilma, safranija, ċara jew kemmxejn tidli b'ħafna lwien, li tista' ssir kulur kannella matul iż-żmien.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtici

Ziagen hu indikat għal kombinazzjoni ta' terapija antiretrovirali għall-kura ta' l-infezzjoni bil-Vajrus ta' Immunodeficijenza Umana (HIV) fl-adulti, fl-adolexxenti u t-tfal (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Il-benefiċċju għall-użu ta' Ziagen huwa bbażat ħafna minn riżultati li ħarġu minn studji fuq pazjenti adulti li qatt ma ħadu din it-tip ta' kura qabel u li bdew jiehdu terapija kombinata darbtejn kuljum (ara sezzjoni 5.1).

Qabel ma tinbeda kura b'abacavir, għanda ssir investigazzjoni għall-garr ta' l-allele HLA-B*5701 f'kull pazjent infettat bl-HIV, irrispettament mir-razza (ara sezzjoni 4.4). Abacavir m'għandux jintuża f'pazjenti magħrufa li jgħorru l-allele HLA-B*5701.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Ziagen għandu jiġi preskritt minn tobbja b'esperjenza fil-kura ta' l-infezzjoni ta' l-HIV .

Ziagen jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Ziagen jinsab ukoll bħala pilloli.

Adulti, adolexxenti u tfal (li jiżnu tal-anqas 25 kg):

Id-doża rrakkomandata ta' Ziagen hija 600mg kuljum (30ml). Din tista' tingħata jew bħala 300 mg (15ml) darbtejn kuljum jew 600mg (30ml) darba kuljum (ara sezzjoni 4.4 u 5.1).

Tfal (li jiżnu anqas minn 25 kg):

Tfal minn sena: Id-doża rrakkomandata hija ta' 8 mg/kg darbtejn kuljum jew ta' 16 mg/kg darba kuljum għal massimu ta' doża totali ta' kuljum ta' 600 mg (30 ml).

Tfal minn tliet xhur sa sena: Id-doża rrakkomandata hija ta' 8 mg/kg darbtejn kuljum. Jekk ma jkunx fattibbli reġimen ta' dożaġġ ta' darbtejn kuljum, għandu jitqies reġimen ta' darba kuljum (16 mg/kg/kuljum). Għandu jitqies li d-data għar-reġimen ta' darba kuljum hija limitata hafna f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Tfal ta' anqas minn tlett xhur: l-esperjenza fi tfal li għandhom anqas minn tlett xhur hija limitata (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti li jaqilbu mir-reġimen ta' dożaġġ ta' darbtejn kuljum għar-reġimen ta' dożaġġ ta' darba kuljum għandhom jiehdu d-doża rrakkomandata ta' darba kuljum (kif deskritt hawn fuq) madwar 12-il siegħa wara l-aħħar doża ta' darbtejn kuljum, u mbagħad għandhom ikomplu jiehdu d-doża rrakkomandata ta' darba kuljum (kif deskritt hawn fuq) bejn wiehded u ieħor kull 24 siegħa. Meta jaqilbu lura għal reġimen ta' darbtejn kuljum, il-pazjenti għandhom jiehdu d-doża rrakkomandata ta' darbtejn kuljum madwar 24 siegħa wara l-aħħar doża ta' darba kuljum.

Popolazzjonijiet speċjali:

Mard tal-kliewi

M'hemmx bżonn tibdil fid-doża ta' Ziagen f'pazjenti li jbgħatu minn xi hsara tal-kliewi. Madanakollu, Ziagen mhux irrakkomandat f'pazjenti li għandhom mard tal-kliewi fl-aħħar stadju. (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Abacavir huwa fil-parti l-kbira metabolizzat mill-fwied. Ma tista' tingħata l-ebda rrakkomandazzjoni definittiva ta' doża lill-pazjenti li jbgħatu minn indeboliment epatiku hafif (punteġġ *Child-Pugh* ta' 5-6). Ma teżisti l-ebda informazzjoni klinika għall-pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever, għalhekk l-użu ta' abacavir mhux irrakkomandat sakemm mhux ġustifikat. Għandu jkun hemm osservazzjoni mill-qrib jekk abacavir jiġi użat f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif, inkluż osservazzjoni tal-livelli ta' abacavir fil-plażma jekk hu possibbli (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Anzjani

Fil-preżent m'hemmx tagħrif farmakokinetiku f'pazjenti ta' età 'l fuq minn 65 sena.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal abacavir jew għal kwalunkwe wiehded mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1. Ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (ara wkoll sezzjoni 4.8):

Abacavir huwa assoċjat ma' riskju għal reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (HSR) (ara sezzjoni 4.8) karatterizzati minn deni u/jew raxx ma' sintomi oħra li jindikaw l-involvement ta' ħafna organi. HSRs ġew osservati b'abacavir, li uħud minnhom kienu ta' periklu għall-ħajja, u f'każijiet rari fatali, meta ma jiġux ġestiti b'mod xieraq.

Ir-riskju li jseħh HSR għal abacavir huwa għoli għall-pazjenti li jittestjaw pozittiv għall-allel HLA-B*5701. Madanakollu, HSRs għal abacavir ġew irrapportati fi frekwenza aktar baxxa f'pazjenti li ma jgħorrox din l-allel.

Għalhekk għandhom jiġu segwiti dawn li ġejjin:

- Qabel ma tinbeda t-terapija għandu dejjem jiġi dokumentat l-istatus HLA-B*5701.
- Ziagen qatt ma għandu jinbeda fuq pazjenti bi status pozittiv għal HLA-B*5701, u lanqas fuq pazjenti bi status negattiv għal HLA-B*5701 li kien kellhom HSR suspettat għal abacavir fuq skema preċedenti li kien fiha abacavir. (eż. Kivexa, Ziagen, Triumeq)
- **Ziagen għandu jitwaqqaf mingħajr dewmien**, anke fin-nuqqas tal-allel HLA-B*5701, jekk ikun hemm suspett ta' HSR. Dewmien fit-twaqqif tal-kura b'Ziagen wara l-bidu ta' sensittività eċċessiva jista' jwassal għal reazzjoni ta' periklu għall-ħajja.
- Wara li titwaqqaf il-kura b'Ziagen minhabba raġunijiet ta' suspett ta' HSR, **Ziagen jew kwalunkwe prodott mediċinali ieħor li fih abacavir** (eż. Kivexa, Ziagen, Triumeq) **qatt ma għandu jerga jinbeda**.
- Jekk wara suspett ta' HSR għal abacavir, jerġgħu jinbdew jingħataw prodotti li fihom abacavir dan jista' jwassal biex is-sintomi jerġgħu jitfaċċaw wara ffit sigħat. Generalment din ir-rikaduta tkun aktar severa mill-ewwel preżentazzjoni, u tista' tinkludi pressjoni baxxa ta' periklu għall-ħajja u mewt.
- Sabiex jiġi evitat li jerġgħu jibdwu abacavir, pazjenti li jkunu esperjenzaw HSR suspettat għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jarmu l-bqija ta' Ziagen soluzzjoni orali tagħhom
- *Deskrizzjoni klinika ta' HSR għal abacavir*

HSR għal abacavir kienet ikkaratterizzata sew permezz ta' studji kliniċi u waqt is-segwitu ta' wara t-tqegħid fis-suq. Generalment is-sintomi dehru fl-ewwel sitt ġimgħat (żmien medjan biex jibdwu ta' 11-il jum) mill-bidu tal-kura b'abacavir, **għalkemm dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jseħhu fi kwalunkwe hin waqt it-terapija**.

Kważi l-HSRs kollha għal abacavir jinkludu deni u/jew raxx. Sinjali u sintomi oħra li kienu osservati bħala parti mill-HSRs għal abacavir huma deskritti fid-dettall fis-sezzjoni 4.8 (Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula), fosthom sintomi respiratorji u gastrointestinali. B'mod importanti, dawn is-sintomi **jistgħu jwasslu għal dijanjosi hażina ta' HSR bħala mard respiratorju (pulmonite, bronkite, faringite), jew gastroenterite**.

Is-sintomi relatati ma' HSR jaggravaw b'terapija kontinwa u jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja.

Dawn is-sintomi normalment ma jibqgħux jidhru meta jitwaqqaf abacavir.

Rarament, pazjenti li waqfu abacavir għal raġunijiet oħra minbarra sintomi ta' HSR esperjenzaw ukoll reazzjonijiet ta' periklu għall-ħajja fi ftit sigħat li reġgħu bdew it-terapija b'abacavir (ara Sezzjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula). F'dawn il-pazjenti abacavir għandu jerga' jinbeda biss f'ambjent fejn ikun hemm assistenza medika faċilment disponibbli.

Disfunzjoni tal-mitokondrija wara l-esponiment *in utero*

L-analogi tan-nukleosidi u tan-nukleotidi jista' jkollhom impatt fuq il-funzjoni mitokondrijali sa grad varjabbli, li huwa l-aktar qawwi bi stavudine, didanosine u zidovudine. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-mitokondrija fi trabi li huma negattivi għal HIV li kienu esposti fl-utru u/jew wara t-twelid għall-analogi tan-nukleosidi; dawn kienu jikkonċernaw, b'mod predominanti kura b'reġimens li fihom zidovudine. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li kienu rrapportati jinkludu mard tad-demem (anemija, newtopenja) u mard metaboliku (iperlaktejtimja, iperlajpejżimja). Dawn spiss kienu reazzjonijiet li jgħaddu. Rarament ġew irrappurtati disturbi newroloġiċi li ma tfaċċawx mill-ewwel (*ipertonja*, aċċessjoni, imġiba mhux normali). Mhuwiex magħruf jekk id-disturbi newroloġiċi bħal dawn humiex tal-mument jew permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jitqiesu għal kull tarbija li tkun giet esposta *in utero* għal analogi tan-nukleosidi u tan-nukleotidi, li tippreżenta sejbiet kliniċi serji ta' etjoloġija mhux magħrufa b'mod partikolari sejbiet newroloġiċi. Dawn is-sejbiet m'għandhomx jaffettwaw ir-rakkomandazzjonijiet fis-seħh dwar l-użu ta' terapija antiretrovirali fil-każ ta' nisa tqal biex tiġi evitata t-trasmissjoni vertikali ta' l-HIV.

Piż u parametri metabolici

Matul terapija antiretrovirali tista' sseħh żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demem. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu relatati ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' ħajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tal-kura, filwaqt li għaž-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi kura partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukozju fid-demem, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għall-kura tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Pankreatite

Ġiet irrapportata l-pankreatite, iżda għadu mhux magħruf jekk dan l-effett huwiex relatat mal-kura b'abacavir.

Terapija triplika bin-nukleosidi

F'pazjenti b' *viral load* għoli (>100,000 kopja/ml) għandha tkun kunsidrata b'mod speċjali l-għażla ta' kombinazzjoni tripla b'abacavir, lamivudine u zidovudine.(ara 5.1).

Kien hemm rapporti ta' rata għolja ta' falliment viroloġiku u żvilupp ta' resistenza fi stadju tal-bidu meta abacavir ingħata f'kombinazzjoni ma' tenofovir disoproxil fumarate u lamivudine darba kuljum.

Mard tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Ziagen għadhom ma ġewx stabbiliti f' pazjenti li għandhom mard fil-fwied sinifikanti. Ziagen mhuwiex rakkomandat lill-pazjenti b' indeboliment moderat u sever tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Pazjenti b'disfunzjoni tal-fwied pri-eżistenti, li tinkludi epatite kronika u attiva, għandhom numru akbar ta' abnormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied meta jingħataw ukoll terapija antiretrovirali, u għandhom jiġu monitorjati skont il-prattika standard. F'każ li l-mard tal-fwied qiegħed imur għall-aġġar f' dawn il-pazjenti, għandha tiġi kunsidrata waqfien tal-kura għal ċertu żmien jew għal kolloxx.

Pazjenti infettati wkoll bil-virus tal-epatite B jew Ċ kronika

Pazjenti b'epatite B jew Ċ kronika u li jkunu qed jiġu kkurati b'terapija antiretrovirali kombinata għandhom riskju oġġla ta' reazzjonijiet avversi fil-fwied severi u potenzjalment fatali. F'każ ta' terapija antivirali għall-epatite B jew Ċ fl-istess waqt, jekk jogħġbok irreferi wkoll għall-informazzjoni rilevanti dwar il-prodott għal dawn il-prodotti mediċinali.

Mard renali

Ziagen m'għandux jingħata lill-pazjenti li jsofru minn mard tal-kliwi fl-aħħar stadju. (ara sezzjoni 5.2).

Eċċipjenti

Is-soluzzjoni orali ta' Ziagen fiha 340 mg/ml ta' sorbitol. Meta tittiehed skont id-doża rrakkomandata, kull doża ta' 15 ml fiha madwar 5g ta' sorbitol. Pazjenti li jbatu minn *fructose intolerance* ereditarja m'għandhomx jiehdu din il-mediċina. Sorbitol jista' jkollu effett lassattiv ħafif. Sorbitol għandu valur kalorifiku ta' 2.6 kcal/g.

Is-soluzzjoni orali ta' Ziagen fiha wkoll methyl parahydroxybenzoate u propyl parahydroxybenzoate li jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi (jistgħu jseħħu wara ċertu żmien).

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unità tad-dożaġġ, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

Is-soluzzjoni orali ta' Ziagen fiha 50 mg/ml ta' propylene glycol. Meta tittiehed skont id-doża rrakkomandata kull doża ta' 15 ml fiha madwar 750 mg ta' propylene glycol.

- It-teħid flimkien ma' kwalunkwe substrat għal alcohol dehydrogenase bħal ethanol jista' jikkawża effetti avversi fit-tfal inqas minn 5 snin.
- Waqt li ma ġiex muri li propylene glycol jista' jikkawża tossiċità riproduttiva jew fl-iżvilupp fl-annimali jew fil-bniedem, jista' jilħaq il-fetu u nstab fil-ħalib. Għalhekk, l-ġhoti ta' propylene glycol lil pazjenti tqal jew li qed ireddgħu għandu jiġi kkunsidrat wara evalwazzjoni tar-riskju u l-benefiċċju għall-pazjent individwali.
- Il-monitoraġġ huwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjonijiet renali jew epatiċi minħabba li ġew irrapportati varji avvenimenti avversi attribwiti lil propylene glycol bħal disfunzjoni renali (nekrozi tubulari akuta), insuffiċjenza akuta renali u disfunzjoni tal-fwied.

Sindromu ta' Rijattivazzjoni Immunitarja

F'pazjenti infettati bl-HIV, b' deficjenza immunitarja severa fiż-żmien li tkun inbdiet it-terapija antiretrovirali kombinata (TARK), jista' jkun hemm reazzjoni nfjammatorja għall-mikrobi opportunistiċi asintomatiċi jew residwali li jwasslu għall-kundizzjonijiet kliniċi serji jew li sintomi jmorru għall-agħar. Dawn ir-reazzjonijiet ġew osservati l-aktar spiss fl-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu tat-TARK. Eżempji rilevanti jinkludu retinite b'citomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali lokali jew mifruxa pulmonite b'*Pneumocystis carinii*. Kull sintomi ta' nfammazzjoni għandhom ikunu evalwati u t-trattament jinbeda fejn hemm bżonn. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ukoll kienu rrapportati li jseħhu fl-isfond ta' attivazzjoni immuni mill-ġdid; madankollu, il-hin irrappurtat sal-bidu huwa aktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħhu diversi xhur wara l-bidu tal-kura.

Ostejonekrozi

Għalkemm il-kawża tista' tkun minhabba ħafna fatturi, (li jinkludu l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum ta' alkohol, immunosoppressjoni qawwija, indiċi oġġla ta' piż tal-ġisem), każijiet ta' ostejonekrozi nstabu li huwa partikolarment aktar komuni f'pazjenti b'HIV avvanzat u/jew użu ta' TARK fit-tul. Il-pazjenti għandhom ifittxu parir mediku jekk iħossu xi uġiġh jew *egħbusija* fil-ġogi jew isibuha diffiċli biex jiċċaqilqu.

Infezzjonijiet opportunistiċi

Pazjenti li qed jingħataw Ziagen jew xi terapija antiretrovirali oħra, xorta jistgħu joħroġulhom infezzjonijiet opportunistiċi u kumplikazzjonijiet oħra ta' l-infezzjoni ta' l-HIV. Għalhekk il-pazjenti għandhom ikunu taħt osservazzjoni klinika minn tobbja li għandhom esperjenza fuq il-kura ta' dawn li huma assoċjati mal-mard tal-HIV.

Avvenimenti kardjovaskulari

Għalkemm id-*data* disponibbli minn studji kliniċi u osservazzjonali b'abacavir turi riżultati inkonsistenti, bosta studji jissuġġerixxu żieda fir-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari (l-aktar infart mijokardijaku) f'pazjenti ttrattati b'abacavir. Għalhekk, meta jkun preskritt Ziagen, għandha tittiehed kull azzjoni biex timminimizza kull fattur ta' riskju li jista' jinbidel (e.ż. tipjip, pressjoni għolja tad-demmi, u xaħam għoli fid-demmi).

Barra minn hekk, wieħed għandu jikkunsidra l-possibbiltà ta' trattamenti alternattivi għall-iskeda li fiha abacavir waqt it-trattament ta' pazjenti b'riskju kardjovaskulari għoli.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forum oħra ta' interazzjoni

Il-possibbiltà ta' interazzjonijiet permezz ta' P450 ma' prodotti mediċinali li fihom abacavir hija baxxa. Studji *in vitro* wrew li abacavir għandu potenzjal li jinibixxi ċ-ċitokroma P450 1A1 (CYP1A1). Il-P450 ma jieħux sehem importanti fil-metaboliżmu ta' abacavir, u abacavir juri potenzjal limitat li jinibixxi metaboliżmu li jseħh permezz ta' CYP3A4. Abacavir wera wkoll *in vitro* li ma jfixkilx l-eżimi CYP2C9 jew CYP2D6 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Minn studji kliniċi ma deherx li kienx hemm metaboliżmu epatiku. Għalhekk mhux probabbli li jseħhu interazzjonijiet ma' PIs antiretrovirali u prodotti mediċinali oħra metabolizzati bl-eżimi ewlenien ta' P450. Studji kliniċi wrew li m'hemm l-ebda interazzjonijiet klinikament sinifikanti bejn abacavir, zidovudine, u lamivudine.

Stimulaturi enzimatiċi qawwija bħal rifampicin, phenobarbital u phenytoin jistgħu mill-azzjoni tagħhom fuq UDP-glukuronajltransferażi, inaqqsu bi ftit il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' abacavir.

Ethanol: il-metaboliżmu ta' abacavir jinibidel jekk jittiehed mal-ethanol u dan jirriżulta f'żieda fl-AUC ta' abacavir ta' madwar 41%. Dawn ir-riżultati m'humiex kunsidrati klinikalment sinifikanti. Abacavir m'għandu l-ebda effett fuq il-metaboliżmu tal-ethanol.

Methadone: waqt studji farmakokinetiċi, meta 600 mg ta' abacavir darbtejn kuljum ingħata ma' methadone kien hemm tnaqqis ta' 35% fis- C_{max} ta' abacavir u t_{max} żdiedet b'siegha, iżda l'AUC ma nbidilx. Il-bidliet farmakokinetiċi ta' abacavir m'humiex kunsidrati klinikalment rilevanti. F'dan l-istudju abacavir żied il-medja tal-*clearance* ta' methadone mis-sistema b' 22%. L-istimulazzjoni ta' enzimi responsabbli mill-metaboliżmu tal-mediċini għalhekk ma tistax tiġi eskluża. Pazjenti li qed jingħataw kura b'methadone u abacavir għandhom jiġu eżaminati għal-sintomi ta' twaqqif mil-kura li jindikaw dożi baxxi, minhabba li f'kultant jista' jkun meħtieġ *re-titration* ta' methadone.

Retinojdi: is-sustanzi retinojdi jiġu eliminati permezz tal-alcohol dehydrogenase. Interazzjoni b' abacavir hija possibbli iżda għadha ma gietx studjata.

Riociguat: In vitro, abacavir jinibixxi CYP1A1. L-għoti konkomitanti ta' doża waħda ta' riociguat (0.5 mg) lill-pazjenti bl-HIV li jirċievu l-kombinazzjoni ta' abacavir/dolutegravir/lamivudine (600mg/50mg/300mg darba kuljum) wassal għal AUC(0-∞) ta' riociguat ta' madwar tliet darbiet oghla meta mqabbel mal-AUC(0-∞) ta' riociguat storiku rrappurtat f'individwi b'saħħithom. Id-doża ta' riociguat jista' jkollha bżonn tiġi manqqa. Ikkonsulta l-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni ta' riociguat għal informazzjoni dwar id-dożaġġ.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Bħala regola ġenerali, meta wiehed jiddeċiedi li juża aġenti antiretrovirali għall-kura tal-infezzjoni tal-HIV f'nisa tqal u konsegwentament għat-tnaqqis tar-riskju ta' trasmissjoni vertikali tal-HIV fuq it-tarbija mhux imwiġda, għandha tiġi kkunsidrata kemm *data* mill-annimali kif ukoll esperjenza klinika f'nisa tqal.

Studji fl-annimali urew tossiċità fl-iżvilupp ta' embriji u feti f'firien, iżda mhux fil-fniek (ara sezzjoni 5.3). Abacavir intwera li huwa karċinoġeniku f'mudelli annimali (ara sezzjoni 5.3). Ir-relevanza klinika fil-bnedmin ta' din id-*data* mhijiex magħrufa. It-trasferiment mill-plaċenta ta' abacavir u/jew il-metaboliti tiegħu interwa li seħħ fil-bnedmin.

F'nisa tqal, aktar minn 800 riżultat wara espożizzjoni fl-ewwel trimestru u aktar minn 1000 riżultat wara espożizzjoni fit-tieni u fit-tielet trimestru ma jindikaw ebda effetti malformativi u feti/neonatali ta' abacavir. Ir-riskju malformativ mhuwiex probabbli f'umani abbażi ta' daww id-*data*.

Disfunzjoni mitokondrijali

Analogi nucleoside u nucleotide intwerew in vitro u in vivo li jikkawżaw grad varjabbli ta' ħsara mitokondrijali. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni mitokondrijali fi trabi negattivi għall-HIV esposti fl-utru u/jew wara t-twelid għal analogi nucleoside (ara sezzjoni 4.4).

Treddigh

Abacavir u l-metaboli tiegħu jiġu eliminati fil-halib tas-sider tal-firien li qed ireddegħu. Abacavir jiġi eliminat ukoll fil-halib tal-bniedem. M'hemmx tagħrif fuq is-sigurtà ta' abacavir meta jingħata lit-trabi li għandhom anqas minn tlett xhur. Huwa rrakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

Fertilità

Studji fl-annimali urew li abacavir ma kellu ebda effett fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Għal hafna mir-reazzjonijiet avversi li ġew rappurtati, għadu mhux magħruf jekk kienux relatati ma' Ziagen, jew ma' xi wiehed mill-għażla vasta ta' prodotti mediċinali li jiġu wżati fit-kura ta' l-infezzjonijiet ta' l-HIV, jew jekk kienux riżultat tal-proċess tal-marda.

Hafna mir-reazzjonijiet avversi elenkati hawn taħt isehħu b'mod komuni (dardir, rimettar, dijarea, deni, letarġija, raxx) f'pazjenti b'sensittività eċċessiva għal abacavir. Għalhekk, pazjenti li jkollhom xi wiehed minn dawn is-sintomi għandhom jiġu vvalutati bir-reqqa għall-preżenza ta' din is-sensittività eċċessiva (ara sezzjoni 4.4). Ġew irrapportata każijiet rari hafna ta' eritema multiforme, is-sindromu ta' Stevens-Johnson jew nekroliżi epidermali tossika fejn ma setgħetx tiġi eskluża sensittività eċċessiva għal abacavir. F'każijiet bħal dawn prodotti mediċinali li fihom abacavir għandhom jitwaqqfu għal kollox.

Hafna mill-effetti avversi ma jfixklux il-kura. Kienu klassifikati b'dawn il-kriterji:- komuni hafna ($>1/10$), komuni ($>1/100$ sa $<1/10$), mhux komuni ($>1/1,000$ sa $<1/100$), rari ($>1/10,000$ sa $<1/1,000$) rari hafna ($<1/10,000$).

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Komuni: anoressja

Rari hafna: aċidożi lattika

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni: uġiġħ ta' ras

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: nawżeja, rimettar, dijarea

Rari: pankreatite

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Komuni: raxx (mingħajr sintomi sistemici)

Rari hafna: *erythema multiforme*, sindromu ta' *Stevens-Johnson* u nekroliżi tossika epidermali

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni: deni, letarġija, ghejja.

Deskrizzjoni ta' Reazzjonijiet Avversi Magħżula

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal abacavir

Is-sinjali u s-sintomi ta' din l-HSR huma elenkati hawn taht. Dawn ġew identifikati jew minn studji kliniċi jew minn sorveljanza wara t-tqegħid fis-suq. Dawk li ġew irrapportati **f'mill-inqas 10%** tal-pazjenti b'reazzjoni ta' sensittività eċċessiva huma f'test b'tipa grassa.

Kważi l-pazjenti kollha li jiżviluppaw reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva jkollhom deni u/jew raxx (generalment makulopapulari jew urtikarjali) bħala parti mis-sindromu, madankollu sehhew reazzjonijiet mingħajr raxx jew deni. Sintomi ewlenin oħra jinkludu sintomi gastrointestinali, respiratorji jew kostituzzjonali bħal letargija u telqa.

Gilda	Raxx (generalment makulopapulari jew urtikarjali)
Passaġġ gastrointestinali	Dardir, rimettar, dijarea, uġiġ addominali, ulċeri fil-halq
Passaġġ respiratorju	Dispnea, sogħla , uġiġ fil-grizmejn, sindromu ta' diffikultà respiratorja fl-adulti, insuffiċjenza respiratorja
Mixxellanji	Deni, letargija, telqa , edema, limfadenopatija, pressjoni baxxa, konguntivite, anafilassi
Newroloġiċi/Psikjatriċi	Uġiġ ta' ras , parastesija
Ematoloġiċi	Limfopenija
Fwied/frixa	Testijiet elevati tal-funzjoni tal-fwied , epatite, insuffiċjenza tal-fwied
Muskuloskelettriċi	Mijalgja , rarament mijolisi, artralġja, żieda fil-creatine phosphokinase
Uroloġija	Kreatinina għolja, insuffiċjenza renali

Sintomi relatati m' din l-HSR jaggravaw b'terapija kontinwa u jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja u f'każijiet rari, kienu fatali.

Jekk abacavir jerġa' jinbeda wara HSR għal abacavir dan iwassal biex is-sintomi jerġgħu jitfaċċaw wara ftit sigħat. Din ir-rikaduta tal-HSR hija normalment aktar severa mill-ewwel preżentazzjoni, u tista' tinkludi pressjoni baxxa ta' periklu għall-ħajja u mewt. Reazzjonijiet simili sehhew ukoll b'mod mhux frekwenti wara li abacavir reġa' inbeda f'pazjenti li kellhom biss wieħed mis-sintomi ewlenin ta' sensittività eċċessiva (ara hawn fuq) qabel ma waqqfu abacavir; u f'okkażjonijiet rari hafna dehru wkoll f'pazjenti li reġgħu bdew it-terapija mingħajr ma kien kellhom ebda sintomu preċedenti ta' HSR (jiġifieri pazjenti li qabel kienu kunsidrati li kienu jittolleraw abacavir).

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demmi jistgħu jiżiedu matul terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Sindromu ta' rijattivazzjoni immunitarja

F'pazjenti infettati bl-HIV, b'defiċjenza immunitarja severa fiż-żmien li tkun inbdiet it-terapija antiretrovirali kombinata (TARK), jista' jkun hemm reazzjoni nfjammatorja għall-mikrobi opportunistiċi asintomatiċi jew residwali. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ukoll kienu rrappurtati li jseħħu fl-isfond ta' attivazzjoni immuni mill-ġdid; madankollu, il-ħin irrappurtat sal-bidu huwa aktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu diversi xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Ostejonekrozi

Każijet ta' nekrozi fl-għadam instab li huwa partikolarment aktar komuni f'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa, b'HIVavvanzat u/jew użu ta' TARK fit-tul. Il-frekwenza ta' din m'hijiex magħrufa. (ara sezzjoni 4.4)

Bidliet fil-kimiċi tal-laboratorju

Fi studji kliniċi kontrollati l-abnormalitajiet tal-laboratorju relatati mal-kura ta' Ziagen ma kienux komuni, u ma giet osservata l-ebda differenza fl-inċidenza ta' l-abnormalitajiet bejn pazjenti fuq Ziagen u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Popolazzjoni pedjatrika

Fil-Prova ARROW (COL105677) ħadu sehem 1206 pazjenti pedjatriċi infettati bl-HIV li l-età taġġhom kienet tvarja bejn it-3 xhur u 17-il sena, li 669 minnhom irċevew abacavir u lamivudine jew darba jew darbtejn kuljum (ara sezzjoni 5.1). Ma giet identifikata l-ebda kwistjoni addizzjonali ta' sigurtà f'suġġetti pedjatriċi li kienu qed jirċievu jew dożaġġ ta' darba jew ta' darbtejn kuljum meta mqabbla mal-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)

4.9 Doża eċċessiva

F'studji kliniċi ngħataw dozi f'daqqa sa 1200 mg u dozi ta' kuljum sa 1800 mg ta' Ziagen lill-pazjenti. Ma ġewx irrappurtati reazzjonijiet avversi oħra barra dawk irrappurtati għal dozi normali. L-effetti ta' dozi aktar għolja għadhom mhux magħrufa. Hekk ikun hemm każ ta' doża eċċessiva l-pazjent għandu jibqa taħt osservazzjoni għall-evidenza ta' tossiċità (ara sezzjoni 4.8), u kura ta' support bazika għandha tingħata kif ikun hemm bżonn. Għadu mhux magħruf jekk abacavir jistax jitneħħa b'dijalizi peritonali jew b'imodjalizi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Propjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika - Inibituri tan-nuklejosajd reverse transcriptase, Kodiċi ATC: J05AF06

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Abacavir huwa NRTI. Huwa sustanza selettiva antivirali qawwija kontra L-HIV-1 u HIV-2. Abacavir jiġi mmetabolizzat fiċ-ċelloli għal sustanza attiva, *carbovir 5'-triphosphate* (TP). Studji *in vitro* wrew li jaħdem fuq l-HIV billi jimpedixxi l-eżima HIV reverse transcriptase, li jwassal għal eġġuq tat-tarf tal-katina u l-interruzzjoni taċ-ċiklu ta' replikazzjoni tal-vajrus. L-attività antivirali ta' abacavir fil-kultura taċ-ċelloli ma ġietx antagonizzata meta kkombinat mal-inibituri reverse transcriptase nukleosidi (NRTIs - nucleoside reverse transcriptase inhibitors) didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir jew zidovudine, mal-inibitur reverse transcriptase mhux nukleosidi (NNRTI - non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) nevirapine, jew mal-inibitur tal-protease (PI) amprenavir.

Reżistenza

Reżistenza in vitro

Iżolati ta' l-HIV-1 reżistenti għal abacavir ġew magħżula *in vitro* u huma assoċjati ma' tibdiliet ġenotipiċi speċifiċi tar-reverse transcriptase (RT) *codon region* (codons M184V, K65R, L74V u Y115F). Reżistenza virali għal abacavir tiżviluppa relattivament bil-mod *in vitro* li jirrikjedu bosta mutazzjonijiet sabiex tintlaħaq żieda klinikament rilevanti fl-EC₅₀ fuq dak tal-vajrus li jinsab fin-natura.

Reżistenza in vivo (pazjenti li qatt ma rċewew terapija)

Iżolati minn ħafna pazjenti li jkunu għaddejin minn falliment viroloġiku b'sistema ta' kura li jkun fiha abacavir, ma urew l-ebda bdil mill-livell bażiku fejn għandu x'jaqşam NRTI (45%) jew M184V biss jew għażla ta' M184I (45%) fi studji kliniċi prinċipali. Il-frekwenza ta' selezzjoni totali għal M184V jew M184I kienet għolja (54%), u s-selezzjoni ta' L74V (5%), K65R (1%) u Y115F (1%) kienet anqas komuni. Sar magħruf li ż-żieda ta' zidovudine fis-sistema ta' kura tnaqqas il-frekwenza ta' selezzjoni ta' L74V u K65R fil-preżenza ta' abacavir (ma' zidovudine: 0/40, mingħajr zidovudine: 15/192, 8%).

Terapija	Abacavir + Combivir ¹	Abacavir + lamivudine + NNRTI	Abacavir + lamivudine + PI (jew PI/ritonavir)	Totali
Numru ta' Suġġetti	282	1094	909	2285
Numru ta' Fallimenti Viroloġiċi	43	90	158	291
Numru ta' Genotipi fuq Terapija	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%)
MAT ³	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir fih doża fissa ta' kumbinazzjoni ta' lamivudine u zidovudine

2. Jinkludi tlett fallimenti mhux viroloġiċi u erba' fallimenti viroloġiċi mhux konfermati

3. Numru ta' suġġetti $b \geq 1$ Mutazzjonijiet ta' l-Analogi ta' Thymidine (MAT).

MAT jistgħu ikunu magħżula meta analogi ta' *thymidine* ikollhom x'jaqsmu ma' abacavir. F'meta-analiżi ta' sitt studji kliniċi, l-MAT ma kienux magħżula minn sistemi ta' kura li fihom abacavir mingħajr zidovudine (0/127), imma kienu magħżula minn sistemi ta' kura li fihom abacavir u l-analogu ta' thymidine zidovudine (22/86, 26%).

Resistenza in vivo (pazjenti li kienu rċevew terapija qabel)

Tnaqqis klinikament sustanzjali fis-suxxettibilità ta' abacavir deher f'izolati kliniċi ta' pazjenti, b'replikazzjoni mingħajr kontroll tal-virus, li kienu ttrattati minn qabel bi u huma reżistenti għall-inibituri ta' nukleosidi oħra. F'meta-analiżi ta' hames studji kliniċi fejn żdied abacavir biex iqawwi t-terapija, minn 166 suġġett, 123 (74%) kellhom M184V/I, 50 (30%) kellhom T215Y/F, 45 (27%) kellhom M41L, 30 (18%) kellhom K70R u 25 (15%) kellhom D67N. Ma kienx hemm K65R u L74V u Y115F ma kienux komuni ($\leq 3\%$). Rigressjoni fl-immudellar loġistiku tal-valur imbassar tal-ġenotip (addattat għall-livell bażiku fil-plażma ta' HIV-1 RNA [vRNA], l-għadd ta' ċelloli CD4+, in-numru ta' drabi u t-tul ta' terapiji antiretrovirali fil-passat), wera li l-preżenza ta' 3 jew aktar mutazzjonijiet assoċċjati ma' reżistenza b'NNRTI, kellhom x'jaqsmu ma' reazzjoni mnaqqsa fir-4 Ġimgħa ($p=0.015$) jew 4 jew aktar mutazzjonijiet fil-medja ta' 24 Ġimgħa ($p \leq 0.012$). Barra minn hekk, il-kumpless ta' dħul 69 jew il-mutazzjoni Q151M, li l-biċċa l-kbira ssibhom ma' A62V, V75I, F77L u F116Y, dawn jagħmlu reżistenza kbira għal abacavir.

Mutazzjoni tal-lina bażi ta' <i>Reverse Transcriptase</i>	4 Ġimgħa (n = 166)		
	n	Bidla Medja vRNA (log ₁₀ c/ml)	Persentaġġ b' <400 copies/ml vRNA
Xejn	15	-0.96	40%
M184V wahdu	75	-0.74	64%
Kull mutazzjoni ta' NRTI wahda	82	-0.72	65%
Kull żewġ mutazzjonijiet assoċjati ma' NRTI	22	-0.82	32%
Kull tlett mutazzjonijiet assoċjati ma' NRTI	19	-0.30	5%
4 jew aktar mutazzjonijiet assoċjati ma' NRTI	28	-0.07	11%

Reżistenza finotipika u cross-resistance

Reżistenza finotipika għal abacavir għanda bżonn almenu mutazzjoni wahda oħra magħżula għal abacavir, jew M184V b'hafna MAT. *Cross-resistance* finotipika għal NRTI oħra bil-mutazzjoni M184V jew M184IM wahedha hija limitata. Zidovudine, didanosine, stavudine u tenofovir iżżommu l-attività antiretrovirali tagħhom kontra dawn it-tipi differenti ta' HIV-1. Il-preżenza ta' M184V ma' K65R tagħmel *cross-resistance* ma' abacavir, tenofovir, didanosine u lamivudine. Il-preżenza ta' M184V ma' Y115F tagħmel *cross-resistance* bejn abacavir u lamivudine. L-użu addattat ta' abacavir jista' jkun iggwidat bl-użu ta' algoritmi ta' reżistenza kurrenti.

Cross-resistance bejn abacavir u antiretrovirali ta' tip ieħor (eż PIs jew NNRTIs) mhix probabbli.

Effikaċja klinika u sigurtà

Id-dimostrazzjoni tal-benefiċċju ta' Ziagen hija bbażata l-aktar fuq studji li saru f'adulti li qatt ma ingħatalhom kura billi ntuzat sistema ta' Ziagen 300mg darbtejn kuljum flimkien ma' zidovudine u lamivudine.

Doża (300mg) darbtejn kuljum:

- *Adulti li qatt ma rċewew terapija qabel*

F'pazjenti adulti li qed jingħataw abacavir ma' lamivudine u zidovudine il-proporzjon ta' pazjenti b'viral load li ma jitkejjilx (<400 copies/ml) kien bejn wiehded u ieħor ta' 70% (intent-to-treat l-analizi f' 48 ġimgħa) b'żieda korrispondenti f' ċelloli CD4.

Studju kliniku fl-adulti *randomised, double blind*, kontrollat bil-plaċebo, qabbel l-użu ta' abacavir, lamivudine u zidovudine mogħtija flimkien ma' l-użu ta' indinavir, lamivudine u zidovudine mogħtija flimkien. Minhabba numru kbir li kellhom iwaqqfu l-kura qabel il-waqt (42% tal-pazjenti bdew u ma komplewx il-kura sat-48 ġimgħa), ma setgħax ikun hemm konklużjoni definittiva rigward l-ekwivalenza bejn dawn iż-żewġ tipi ta' reġimens fit-48 ġimgħa. Ghalkemm effett antivirali simili deher bejn il-kura b'abacavir u indinavir f'termini tan-numru ta' pazjenti b' *viral load* li ma jitkejjilx (≤ 400 kopji/ml; analiżi ta' l-intenzjoni għal-kura (ITT), 47% kontra 49%; bħala analiżi tal-kura (AT), 86% kontra 94% għal kombinazzjonijiet ta' abacavir u ta' indinavir rispettivament), ir-riżultati wrew li l-kombinazzjonijiet ta' indinavir kienu aħjar, l-aktar f'dak il-grupp żgħir ta' pazjenti b' *viral load* għoli ($> 100,000$ kopji/ml fil-linja bażi; ITT, 46% kontra 55%; AT, 84% kontra 93% għal abacavir u indinavir rispettivament).

Fi studju kliniku kkontrollat *double-blind* f'aktar minn ċentru wieħed, (CAN 30024), 654 pazjent infettati bl-HIV u li qatt ma ingħatalhom kura antiretrovirali, irċewew b'mod *randomised* jew abacavir 300mg jew zidovudine 300mg darbtejn kuljum, kemm flimkien ma' lamivudine 150mg darbtejn kuljum u efavirenz 600mg darba kuljum. It-trattament *double-blind* dam mill-anqas 48 ġimgħa. Fil-popolazzjoni bl-intenzjoni ta' kura (*intent-to-treat* jew ITT), 70% tal-pazjenti fil-grupp ta' abacavir mqabbla ma' 69% tal-pazjenti fil-grupp ta' zidovudine, laħqu livell viroloġiku ta' HIV-1 RNA fil-plażma ta' ≤ 50 kopji/ml sat-48 ġimgħa (*point estimate* ta' differenza fil-kura: 0.8, 95% CI- 6.3, 7.9). Fl-analiżi kif trattat (*as treated* jew AT), id-differenza bejn iż-żewġ friegħi kienet aktar ċara (88% fil-grupp ta' abacavir mqabbla ma' 95% tal-pazjenti fil-grupp ta' zidovudine (*point estimate* ta' differenza fil-kura: -6.8, 95%CI – 11.8; --1.7). Iż-żewġ analiżi iżda, kienu jaqblu mal-konklużzjoni li ma kien hemm ebda inferjorita' bejn i ż-żewġ friegħi ta' kura.

ACTG5095 kien studju kliniku kkontrollat bil-plaċebo, *randomised (1:1:1) double-blind*, li sar f'1147 adult infettat bl-HIV-1 li qatt ma hađu terapija antiretrovirali, fejn tqabblu 3 reġimenti: zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) ma' ZDV/3TC/EFV ma' ZDV/3TC/ABC. Wara li kienu segwiti għall-32 ġimgħa, it-terapija triplika bit-tlett nukleosidi ZDV/3TC/ABC instabet li kienet inferjuri viroloġikament għaž-żewġ friegħi l-oħra irrispettivament mill-piż virali tal-linja bażi ($< \text{jew} > 100,000$ kopja kull ml), b'26% tas-suġġetti fuq il-fergħa ZDV/3TC/ABC, 16% fuq il-fergħa ZDV/3TC/EFV u 13% fuq il-fergħa ta' erbgħa mediċini li kienu kkategorizzati bħala falliment viroloġiku (HIV RNA > 200 kopji kull ml. Fit-48 ġimgħa il-proporzjon ta' suġġetti b' HIV RNA < 50 kopja kull ml kienu 63%, 80% u 86% għall-fergħat ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV U ZDV/3TC/ABC/EFV rispettivament. Il-Bord ta' *Data* fuq Osservazzjoni ta' Sigurta' għall-istudju waqqaf il-fergħa ZDV/3TC/ABC f'dan iż-zmien fuq bażi ta' proporzjon aktar għoli ta' pazjenti b'falliment viroloġiku. Il-fergħat l-oħra komplew b'mod *blinded*. Wara li ġew segwiti għal medja ta' 144 ġimgħa, 25% tas-suġġetti fuq il-fergħa ZDV/3TCABC/EFV u 26% fuq il-fergħa ZDV/3TC/EFV ġew kategorizzati li kellhom falliment viroloġiku. Ma kienx hemm differenza kbira fiż-żmien għall-ewwel falliment viroloġiku ($p=0.73$ test *log-rank*) bejn iż-żewġ fergħat. F'dan l-istudju, iż-żieda ta' ABC ma' ZDV/3TC/EFV ma żieditx b'haġna l-effikaċja.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Falliment virologiku HIV RNA>200 kopja/ml	32 ġimgħa	26%	16%	13%
	144 ġimgħa	-	26%	25%
Suċċess virologiku (48ġimgħa HIV RNA <50kopja/ml)		63%	80%	86%

- *Adulti li rċewew terapija qabel*

F'adulti li jkollhom esponiment moderat ta' terapija antiretrovirali l-użu ta' abacavir mal-kombinazzjoni tat-terapija antiretrovirali kienet ftit aktar effettiva biex tnaqqas il-viral load (bidla medjana 0.44 log₁₀ kopji/ml f' 16-il ġimgħa).

F'pazjenti li jingħataw minn qabel doża għolja ta' NRTI l-effikaċja ta' abacavir hija baxxa ħafna. Kemm dan jista' jservi bħala parti minn reġimen kombinat ġdid jiddependi minn-natura u t-tul tat-terapija li tingħata qabel li jista' jkun laqtet varjanti ta' l-HIV-1 b'cross-resistance għal abacavir.

Doża (600mg) darba kuljum:

- *Adulti li qatt ma rċewew terapija qabel*

Studju kkontrollat *double-blind* ta' 48 ġimgħa b'770 adult infettati bl-HIV li qatt ma ingħatalhom kura qabel, f'aktar minn ċentru wieħed (CAN 30021), wera li d-doża ta' darba kuljum ta' abacavir hija effettiva. Dawn kienu primarjament pazjenti asintomatiċi nfettati bl-HIV - *Centre for Disease Control and Prevention* (CDC) Stadju A. Dawn ġew *randomised* u ingħataw jew abacavir 600mg darba kuljum jew 300mg darbtejn kuljum, flimkien ma' efavirenz u lamivudine darba kuljum. Suċċess kliniku simili (*point estimate* għal differenza fil-kura – 1.7, 95%CI- 8.4,4.9) kienu osservati għaž-żewġ dożi. Min dawn ir-riżultati, wieħed jista' jikkonkludi b'kunfidenza ta' 95% li d-differenza vera ma hijiex akbar min 8.4% lejn id-doża ta' darbtejn kuljum. Din id-differenza potenzjali hija biżżejjed żgħira biex tiddeċiedi fuq kollox li abacavir darba kuljum ma huwiex inferjuri għal abacavir darbtejn kuljum.

Kien hemm ukoll incidenza baxxa ta' falliment virologiku (*viral load* ta' >50kopja/ml) kemm fil-gruppi li kienu qed jiehdu l-kura darba kuljum kif ukoll gruppi li kienu qed jiehdu l-kura darbtejn kuljum (10% u 8% rispettivament). F'kampjun żgħir għal analiżi ġenotipika, kien hemm it-tendenza ta' rata aktar għolja ta' mutazzjonijiet assoċjati ma NRTI fid-doża ta' darba kuljum meta mqabbla mad-doża ta' abacavir darbtejn kuljum. L-ebda konkluzzjoni soda ma setgħet tkun deċiża minħabba n-nuqqas ta' informazzjoni li harget min dan l-istudju. Informazzjoni fit-tul fuq abacavir użat darba kuljum (għal aktar min 48 ġimgħa) hija limitata bħalissa.

- *Adulti li rċewew terapija qabel*

Fl-istudju CAL30001, 182 pazjent b'esperjenza tat-terapija u li kellhom indeboliment virologiku ntgħażlu kif ġie ġie u bdew trattament b'Kivexa darba kuljum jew bi 300 mg abacavir darbtejn kuljum u 300 mg lamivudine darba kuljum, it-tnejn mgħotija flimkien ma' tenovir u PI jew

NNRTI għal 48 ġimgha. Ir-riżultati indikaw li l-grupp li hađu Kivexa ma kienux inferjuri għall-grupp li hađu abacavir darbtejn kuljum, bażati fuq tnaqqis simili fl-HIV-1 RNA kif imkejje b'żona medja taħt il-*curve minus baseline* (AAUCMB, $-1.65 \log_{10}$ kopji/ml kontra $-1.83 \log_{10}$ kopji/ml rispettivament, 95% CI -0.13, 0.38). Il-proporzjonijiet b' HIV-1 RNA < 50 kopja/ml (50% kontra 47%) u < 400 kopja/ml (54% kontra 57%) kienu simili wkoll f'kull grupp (popolazzjoni ITT). Madankollu, billi kien hemm biss pazjenti b'esperjenza moderata inklużi f'dan l-istudju bi żbilanċ fil-baseline viral load bejn id-dirgħajn, dawn ir-riżultati għandhom ikun interpretati b'ċerta kawtela.

Fl-istudju ESS30008, 260 pazjent b'soppressjoni viroloġika fuq sistema ta' terapija first line bi 300 mg abacavir u 150 mg lamivudine, it-tnejn meħudin darbtejn kuljum flimkien ma' PI jew NNRTI, ġew *randomised* biex ikomplu b'din is-sistema jew jaqilbu għal abacavir/lamivudine FDC flimkien ma' PI jew NNRTI għal 48 ġimgha. Ir-riżultati indikaw li l-grupp ta' Kivexa kien assoċjat ma' riżultat viroloġiku simili mhux inferjuri, paragonat mall-grupp ta' abacavir u lamivudine, bażati fuq proporzjonijiet ta' individwi b' HIV-1 RNA < 50 kopji/ml (90% u 85% rispettivament, 95% CI -2.7, 13.5).

Aktar tagħrif

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Ziagen f' numru ta' kuri kombinati differenti għadhom s'issa ma ġewx mkejla għal kollox (l-aktar b'kombinazzjoni ma' NNRTIs).

Abacavir jidhul fil-fluwidu ċerebrospinali (CSF) (ara sezzjoni 5.2), u deher li jnaqqas il-livelli ta' l-HIV-1 RNA fis-CSF. Madankollu, ma deheru l-ebda effetti fuq funzjonijiet newrofiżjoloġiċi meta ngħata lill-pazjenti bl-*AIDS dementia complex*.

Popolazzjoni pedjatrika:

Fi studju randomizzat, multicentriku u kkontrollat ta' pazjenti pedjatriċi, infettati bl-HIV sar tqabbil randomizzat ta' reġimen li kien jinkludi dożaġġ ta' abacavir u lamivudine darba kuljum kontra darbtejn kuljum. 1206 pazjenti pedjatriċi li l-età tagħhom kienet tvarja minn 3 xhur sa 17-il sena hađu sehem fil-Prova ARROW (COL105677) u ngħataw doži skont ir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ skont il-kategorija ta' piż fil-linji gwida dwar it-trattament tal-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa (Terapija antiretrovirali ta' infezzjoni tal-HIV fit-trabi u t-tfal, 2006). Wara 36 ġimgha fuq reġimen li kien jinkludi abacavir u lamivudine darbtejn kuljum, 669 individwu eliġibbli kienu randomizzati biex jew ikomplu bid-dożaġġ ta' darbtejn kuljum jew jaqilbu għal abacavir u lamivudine darba kuljum għal mill-inqas 96 ġimgha. Ta' min jinnota, minn dan l-istudju, ma kienx hemm *data* klinika disponibbli għal tfal taħt is-sena. Ir-riżultati huma mqassra fit-tabella hawn taħt:

Rispons Viroloġiku Abbażi tal-HIV-1 RNA fil-Plasma ta' anqas minn 80 kopja/ml fil-Ġimgha 48 u fil-Ġimgha 96 fir-randomizzazzjoni ta' abacavir + lamivudine Darba Kuljum kontra Darbtejn Kuljum ta' ARROW (Analizi Osservata)

	Darbtejn Kuljum N (%)	Darba Kuljum N (%)
Ġimgha 0 (Wara ≥36 Ġimgha fuq il-Kura)		
HIV-1 RNA fil-plasma <80 c/ml	250/331 (76)	237/335 (71)

Differenza fir-riskju (darba kuljum-darbtejn kuljum)	-4.8% (95% CI -11.5% sa +1.9%), p=0.16	
Ġimgha 48		
HIV-1 RNA fil-plasma <80 c/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Differenza fir-riskju (darba kuljum-darbtejn kuljum)	-1.6% (95% CI -8.4% sa +5.2%), p=0.65	
Ġimgha 96		
HIV-1 RNA fil-plasma <80 c/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Differenza fir-riskju (darba kuljum-darbtejn kuljum)	-2.3% (95% CI -9.3% sa +4.7%), p=0.52	

Il-grupp ta' dożaġġ ta' abacavir + lamivudine darba kuljum intwera li kien mhux inferjuri għall-grupp ta' darbtejn kuljum skont il-marġini speċifikat minn qabel ta' nuqqas ta' inferjorità ta' -12%, għall-punt tat-tmiem primarju ta' <80 c/ml fil-Ġimgha 48 kif ukoll fil-Ġimgha 96 (punt tat-tmiem sekondarju) u għal-limiti stabbiliti l-oħra kollha ttestjati (<200c/ml, <400c/ml, <1000c/ml), li kollha waqghu sew f'dan il-marġini ta' nuqqas ta' inferjorità. Ittestjar ta' analiżi ta' sottogrupp għall-eterogeneità ta' darba kontra darbtejn kuljum ma wera l-ebda effett sinifikanti tas-sess, tal-età, jew tat-tagħbija virali waqt ir-randomizzazzjoni. Il-konkluzjonijiet appoġġjaw nuqqas ta' inferjorità irrispettivament mill-metodu ta' analiżi.

Fi studju separat li qabbel il-kombinazzjonijiet mhux blindati ta' NRTI (bi jew minghajr nelfinavir blindad) fit-tfal, kien hemm proporzjon akbar ta' dawk li rċevew kura b'abacavir u lamivudine (71%) jew b'abacavir u zidovudine (60%) li kellhom HIV-1 RNA ta' ≤400 kopja/ml fit-48 ġimgha, meta mqabbla ma' dawk li rċevew kura b'lamivudine u zidovudine (47%) [p = 0.09, analiżi tal-intenzjoni ta' kura]. Bl-istess mod, kien hemm proporzjonijiet akbar ta' tfal li rċevew kura bil-kombinazzjonijiet li kien fihom abacavir li kellhom HIV-1 RNA ta' ≤50 kopja/ml fit-48 ġimgha (53%, 42% u 28% rispettivament, p=0.07).

Fi studju farmakokinetiku (PENTA 15), erba' individwi kkontrollati viroloġikament li kellhom anqas minn 12-il xahar qalbu minn abacavir flimkien ma' soluzzjoni orali ta' lamivudine darbtejn kuljum għal reġimen ta' darba kuljum. Tliet individwi kellhom tagħbija virali mhux rilevabbli u wiehed kellu HIV-RNA plażmatika ta' 900 kopja/ml fil-Ġimgha 48. Ma kien osservat l-ebda thassib dwar is-sigurtà f'dawn l-individwi.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Abacavir jiġi assorbit malajr u tajjeb wara jittiehed mill-halq. Il-biodisponibilità totali tata' abacavir orali fl-adulti huwa ta' madwar 83%. Wara li jkun ingħata mill-halq, il-ħin medju (t_{max}) biex jintlaħqu konċentrazzjonijiet massimi ta' abacavir fis-serum huwa ta' madwar 1.5 sigħat għall-formulazzjoni tal-pilloli u madwar siegħa għas-soluzzjoni.

Ma hemm l-ebda differenza osservata bejn l-AUC tal-pilloli jew tas-soluzzjoni. F'dożi terapewtiċi (doża ta' 300 mg darbtejn kuljum) f'pazjenti, il-medji (CV) fissi C_{max} and C_{min} ta'

abacavir fil-plażma kienu bejn wiehded u ieħor 3.0 µg/ml (30%), u 0.01 µg/ml (99%), rispettivamente. L-AUC medju (CV) meqjus fuq perjodu ta' 12-il siegħa kien 6.02 µg.h/ml. (29 %) ekwivalenti għal AUC ta' bejn wiehded u ieħor 12.0µg.h/ml kuljum. Il-valur C_{max} għas-soluzzjoni orali hija ftit aktar għolja min dak tal-pilloli. Wara doża ta' pillola ta' 600mg ta' abacavir, il-medja C_{max} ta' abacavir (CV) kien bejn wiehded u ieħor 4.26µg/ml (28%) u l-medja ta' AUC kien 11.95µg.h/ml (21%).

L-ikel irritarda l-assorbiment fil-ġisem u naqqas is- C_{max} iżda ma effettwax il-koncentrazzjonijiet tal-plażma (AUC). Għalhekk Ziagen jista jittiehed kemm ma' l-ikel kif ukoll waħdu .

Distribuzzjoni

Wara li jkun ingħata fil-vina, il-volum ta' distribizzjoni apparenti kien ta' madwar 0.8 l/kg, li juri li abacavir jidhol liberament fit-tessuti tal-ġisem.

Studji li saru fuq pazjenti nfettati bl-HIV urew li abacavir jidhol sew fi CSF, bil-proporzjon (AUC) ta' CSF għal plażma ta' bejn 30 u 44%. Il-valuri osservati ta' l-ogħla koncentrazzjonijiet huma 9 darbiet akbar mill- IC_{50} ta' abacavir ta' 0.08 µg/ml jew 0.26 µM meta tingħata doża ta' abacavir ta' 600mg darbtejn kuljum.

Studji *in vitro* dwar kemm jeħel mal-proteini tad-demem juru li abacavir jeħel ftit biss għal moderat (~49%) mal proteini tal-plażma umana f' koncentrazzjonijiet terapewtiċi. Dan jindika possibiltà baxxa ta' interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra permezz ta' spostament minn mal-proteini tal-plażma.

Bijotrasformazzjoni

Abacavir huwa primarjament metabolizzat mill-fwied u bejn wiehded u ieħor 2% tad-doża li tingħata titneħħa mill-ġisem permezz tal-kliewi, bħala sustanza mhux mibdula. Ir-rottat tal-metaboliżmu prinċipali fil-bnedmin huwa bl-alcohol dehydrogenase u b' *glucuronidation* sabiex jiproduci l-5'-carboxylic acid u 5'-glucuronide li jirrappreżentaw 66% tad-doża lit kun ittiehded. Is-sustanzi ffurmati joħorgu mill-urina.

Eliminazzjoni

Il-medja tal-*half-life* ta' abacavir hija madwar 1.5 sigħat. Wara diversi doži ta' abacavir mill-ħalq ta' 300mg darbtejn kuljum ma' jkunx hemm akkumulazzjoni sinifikanti ta' abacavir. It-tneħħija mill-ġisem ta' abacavir issir b' metaboliżmu fil-fwied u s-sustanzi li jiffurmaw jitneħħew primarjament fl-urina. Is-sustanzi ffurmati mill-metaboliżmu u l-abacavir mhux mibdul fl-urina jilħqu it-83% mid-doża li tingħata. Il-bqija jitneħħa fl-ippurgar.

Farmakokinetika intraċellulari

Fi studju ta' 20 pazjent infettati bl-HIV li kienu qed jieħdu 300 mg abacavir darbtejn kuljum, b' doża waħda ta' 300 mg meħuda qabel il-perijodu ta' 24 siegħa li fihom ittiehdu il-kampjuni, il-*half-life* terminali, medja, ġeometrika ta' carbovir-TP intra-ċellulari fi stat stabbli kienet ta' 20.6 sigħat, meta mqabbla mal-*half-life* medja ġeometrika ta' abacavir fil-plażma f' dan l-istudju ta' 2.6 sigħat. Fi studju *crossover* f' 27 pazjent infettat bl-HIV, espożizzjoni għal carbovir-TP ġewwa ċ-ċellola kienu aktar għoljin għas-sistema ta' kura b' abacavir 600mg darba kuljum ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max 24,ss} + 99\%$ u $C_{trough} + 18\%$) meta mqabbla mas-sistema ta' kura ta' darbtejn kuljum. Kollox ma' kollox dan it-tagħrif jiffavorixxi l-użu ta' 300 mg lamivudine u 600 mg abacavir

darba kuljum għall-kura ta' pazjenti nfettati bl-HIV. Barra dan, l-effikaċja u s-sigurtà ta' abacavir darba kuljum intweriet fi studju kliniku ta' importanza kbira (CNA30021 – Ara sezzjoni 5.1 Esperjenza klinika).

Popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

Indeboliment epatiku

Abacavir huwa primarjament metabolizzat mill-fwied. Il-farmakokinetika ta' abacavir giet studjata f' pazjenti b'indeboliment epatiku hafif (punteġġ *Child-Pugh* 5-6) li kienu qed jirċievu doża waħda ta' 600 mg; il-valuri AUC medji (firxa) kienu ta' 24.1 (10.4 sa 54.8) ug.h/ml. Ir-risultati wrew li kien hemm zieda medja ta' 1.89-il darba [1.32; 2.70] fl-AUC ta' abacavir, u ta' 1.58-il darba [1.22; 2.04] fil-*half-life* tal-eliminazzjoni mill-ġisem. Ma tistax tingħata rakkomandazzjoni għal tnaqqis fid-doża f' pazjenti li jbgħatu minn indeboliment epatiku hafif minhabba l-varjazzjoni sostanzjali fl-esponiment għal abacavir. Abacavir mhuwiex rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever.

Indeboliment renali

Abacavir huwa primarjament metabolizzat mill-fwied u bejn wiehded u ieħor 2% ta' abacavir jitneħħa mingħajr ma jinbidel fl-urina. Il-farmakokinetika ta' abacavir f' pazjenti fl-aħħar stadju ta' mard renali hija simili għal dik ta' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi. Għalhekk m'hemmx bżonn ta' tnaqqis fid-doża għal pazjenti li jbgħatu minn indeboliment renali. Minhabba esperjenza limitata, Ziagen għandu jiġi evitat f' pazjenti fl-aħħar stadju ta' mard renali.

Popolazzjoni pedjatrika

Skont studji kliniċi li saru fit-tfal, abacavir jiġi assorbit tajjeb u malajr minn soluzzjoni orali u minn formulazzjonijiet ta' pilloli li jingħataw lit-tfal. L-espożizzjoni għal abacavir fil-plasma intweriet li hija l-istess għaż-żewġ formulazzjonijiet meta jingħataw fl-istess doża. Tfal li jirċievu soluzzjoni orali ta' abacavir skont ir-regimen ta' doża għal rakkomandat jilhqqu espożizzjoni għal abacavir fil-plasma simili għall-adulti. Tfal li jirċievu pilloli orali ta' abacavir skont ir-regimen ta' doża għal rakkomandat jilhqqu espożizzjoni oġġla għal abacavir fil-plasma minn tfal li jirċievu s-soluzzjoni orali għaliex bil-formulazzjoni ta' pilloli jingħataw dozi mg/kg oġġla.

M'hemmx biżżejjed tagħrif dwar is-sigurtà ta' Ziagen f'trabi ta' anqas minn tlett xhur. It-tagħrif limitat li hemm jindika li doża ta' soluzzjoni orali ta' 2 mg/kg fi trabi li għadhom kemm twieldu u li għadhom anqas minn xahar tipprovdi l-istess jew akbar AUCs, meta mqabbla ma' doża ta' soluzzjoni orali ta' 8 mg/kg mogħtija lil tfal akbar.

Inkisbet *data* farmakokinetika minn 3 studji farmakokinetiċi (PENTA 13, PENTA 15 u s-sottostudju PK ta' ARROW) li fihom ħadu sehem tfal taħt it-12-il sena. Id-*data* qed tintwera fit-tabella hawn taħt:

Sommarju ta' Abacavir fi Stat Stazzjonarju fil-Plasma AUC (0-24) (µg.h/ml) u Tqabbil Statistiku għall-Għoti Orali ta' Darba jew ta' Darbtejn Kuljum fl-Istudji

Studju	Grupp ta' Età	Medja Ġeometrika ta' Abacavir f'Dożaġġ ta' 16 mg/kg Darba Kuljum (95% CI)	Medja Ġeometrika ta' Abacavir f'Dożaġġ ta' 8 mg/kg Darbtejn Kuljum (95% CI)	Medja tal-Proporzjon GLS tat-Tqabbil bejn Darba-Kontra Darbtejn Kuljum (90% CI)
Sottostudju PK ta' ARROW Parti 1	3 sa 12-il sena (N=36)	15.3 (13.3-17.5)	15.6 (13.7-17.8)	0.98 (0.89, 1.08)
PENTA 13	2 sa 12-il sena (N=14)	13.4 (11.8-15.2)	9.91 (8.3-11.9)	1.35 (1.19-1.54)
PENTA 15	3 sa 36 xahar (N=18)	11.6 (9.89-13.5)	10.9 (8.9-13.2)	1.07 (0.92-1.23)

Fl-istudju PENTA 15, il-medja ġeometrika ta' abacavir fil plasma AUC(0-24) (95% CI) tal-erba' individwi taht it-12-il xahar li qalbu minn skeda ta' darbtejn kuljum għal reġimen ta' darba kuljum (ara sezzjoni 5.1) hija ta' 15.9 (8.86, 28.5) µg.h/ml fid-dożaġġ ta' darba kuljum u ta' 12.7 (6.52, 24.6) µg.h/ml fid-dożaġġ ta' darbtejn kuljum.

Anzjani

Il-farmakokinetika ta' abacavir ma gietx studjata f'pazjenti 'l fuq minn 65 sena.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Abacavir ma kienx mutaġeniku f'testijiet batteriċi li saru iżda wera attività *in vitro* fil-*lymphocyte chromosome aberration assay* umana, fil-*lymphoma assay* tal-ġurdien, u l-*in vivo micronucleus test*. Dan huwa konsistenti ma' l-attività magħrufa t'analogi tan-nukleosajds oħra. Dawn ir-riżultati jindikaw li abacavir għandu potenzjal dgħajef li jikkawża ħsara fil-kromozomi kemm *in vitro* kif ukoll *in vivo* f'testijiet b'koncentrazzjonijiet għolja.

Studji dwar il-karċinoġenicità ta' abacavir orali f'ġrieden u firien urew żieda ta' inċidenza ta' tumuri malinni kif ukoll mhux malinni. Tumuri malinni ħarġu fil-glandola prepuzzjali fl-annimali tas-sess maskili u fil-glandola klitorali fl-annimali tas-sess femminili taż-żewġ speċi. Fil-firien maskili ħarġu fil-glandola tat-tirojde, u fil-fwied, fil-bużżieqa ta' l-urina, fil-glandoli żgħar limfatiċi u fis-subkute tal-firien femminili.

Il-parti l-kbira ta' dawn it-tumuri ħarġu waqt li kienet qed tinghata l-aktar doża għolja ta' abacavir ta' 330 mg/kg/kuljum fil-ġrieden u 600 mg/kg/kuljum fil-firien. L-eċċezzjoni kienet fil-każ tat-tumur tal-glandola prepuzzjali li deher f'doża ta' 110 mg/kg fil-ġrieden. L-esponiment tas-sistema għall-livell ta' bla effett fil-ġrieden u fil-firien kienet ekwivalenti għal minn 3 u 7 darbiet ta' l-esponiment sistemiku uman li jkun hemm waqt it-terapija. Filwaqt li l-potenzjal karċinoġeniku fil-bnedmin mhux magħruf, dan it-tagħrif tindika li r-riskju ta' karċinoġenicità fil-bnedmin huwa anqas mill-potenzjal tal-benefiċċju kliniku.

Studji tossikoloġiċi li saru qabel l-użu kliniku, urew li l-kura b'abacavir kabbar il-piż tal-fwied fil-firien u x-xadini. Ir-relevanza klinika ta' dan mhiex magħrufa. M'hemm l-ebda evidenza minn studji kliniċi li abacavir jagħmel ħsara fil-fwied. Minbarra hekk, awto-induzzjoni tal-metaboliżmu

ta' abacavir jew l-induzzjoni tal-metabolizmu ta' xi prodotti mediċinali oħra ma ġewx osservati fil-bniedem.

Degenerazzjoni mijokardjali ħafifa fil-qalb tal-ġrieden u l-firien dehret wara li abacavir ingħata għal sentejn. L-esponimenti sistemiċi kienu ekwivalenti għal 7 sa 24 darba ta' l-esponiment sistemiku li jkun mistenni fil-bnedmin. Ir-relevanza klinika ta' dan l-istħarriġ għadu ma ġiex determinat.

Fi studji tossiċi dwar ir-reproduttività, kien hemm effett tossiku fuq l-embriju u l-fetu fil-firien iżda mhux fil-fniek. Dawn is-sejbiet kienu jinkludu tnaqqis fil-piż tal-fetu, edima tal-fetu, u żieda f'varjazzjonijiet/malformazzjonijiet skeletriċi, mwiet prematuri fil-ġuf u trabi li jitwieldu mejta. Ma tista tittiehed l-ebda konkluzjoni fuq il-potenzjal teratoġeniku ta' abacavir minħabba dawn l-effetti tossiċi fuq l-embriju u l-fetu.

Fi studju fuq il-fertilità tal-firien ntwerha li abacavir ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità ta' l-annimali maskili u femminili.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sorbitol 70% (E420)
Sodju taz-zakkarina
Ċitrat tas-sodju
Aċidu ċitriku anidru
Methyl parahydroxybenzoate (E218)
Propyl parahydroxybenzoate (E216)
Propylene glycol (E1520)
Maltodextrin
Aċidu lattiku
Glyceryl triacetate
Togħma artifiċjali tal-frawli u tal-banana
Ilma purifikat.
Sodium hydroxide u/jew hydrochloric acid biex taġġusta l-*pH*

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

Minn meta tkun ftaħt il-flixxun: xahrejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Is-soluzzjoni orali ta' Ziagen huwa ipprezentat fi flixkun tal-*high density polyethylene*, b'tapp li huwa diffiċli li t-fal jifthuh. Il-flixkun jikkontjeni 240 ml ta' soluzzjoni orali.

Il-pakkett jinkludi wkoll adapter tal-polyethylene għas-siringa u siringa ta' 10 ml biex tingħata d-doża mill-ħalq li hija magħmula minn bettija tal-polypropylene (b'marki tal-kejl bil-ml) u planger tal-polyethylene.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Huma pprovduti adapter tal-plastik u siringa għad-dożaġġ orali sabiex isir kejl preċiż tad-doża preskritta tas-soluzzjoni orali. L-adapter jitqiegħed fuq l-għonq tal-flixkun u s-siringa titqabba miegħu. Il-flixkun jinqaleb rasu 'l isfel u jingħbed il-volum meħtieġ.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/99/112/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 8 ta' Lulju 1999

Data tal-aħħar tiġdid: 21 ta' Marzu 2014

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Pilloli miksijin b'rita

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań
Il-Polonja

Soluzzjoni li tittiehed mill-halq

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta l-pjan tal-immanigġar tar-riskju jiġi modifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju/riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A.TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA - PILLOLI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ziagen 300 mg pilloli miksija b'rita
abacavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 300 mg abacavir (bħala sulfate)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola miksija b'rita, mnaqqxa biex tkun tista' taqsamhom

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Jittiehed mill-ħalq

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Nehhi l-Alert Card li tinsab fuq ġewwa, fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà tal-mediċina.

ATTENZJONI! F'kaz li jkollok xi sintomi ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, aghmel kuntatt mat-tabib IMMEDIJAMENT.

“iġbed hawn” (bl-Alert card li tinsab imwahnha)

8. DATA TA' SKADENZA

JIS [XX/SSSS]

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR- RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/99/112/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKA ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ziagen 300 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC:

SN:

NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI KLIEM FUQ IL-FOJL TAL-FOLJA TAL-PILLOLI
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Ziagen 300 mg pilloli.

abacavir

2 ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV

3. DATA TA' SKADENZA

JIS [XX/SSSS]

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

KITBA FUQ L-ALERT CARD

NAHA 1

IMPORTANTI - ALERT CARD PILLOLI ZIAGEN (abacavir) Żomm din il-card dejjem fuqek
--

Peress li Ziagen fih abacavir xi pazjenti li qegħdin jieħdu Ziagen jista' jkollhom reazzjonijiet ta' sensittività eċċesiva (reazzjonijiet ta' allergija serja) li **jistgħu jkunu ta' periklu li jitlef fuq il-ħajjithom** jekk titkompla l-kura b' Ziagen. **STAQSI LIT-TABIB TIEGHEK**

IMMEDJATAMENT għall-parir biex tara jekk għandekx tieqaf tiehu Ziagen f'każ li :

- 1) **ikollok raxx fuq il-ġilda JEW**
- 2) **ikollok wieħed jew aktar sintomi ta' mill-anqas TNEJN minn dawn il-gruppi li ġejjin:**
 - deni
 - qtugħ ta' nifs, uġiġħ fil-grizmejn jew sogħla
 - dardir jew rimettar jew dijarea jew uġiġħ ta' żaqq
 - għeja severa jew ituk wegħat jew jekk thossok ma tiflaħx.

Jekk kont waqaft tiehu Ziagen minħabba din ir-reazzjoni, **QATT M'GHANDEK TERĠA TIEHU** Ziagen jew xi mediċina li fiha abacavir (e.ż. Kivexa, Trizivir jew Triumeq), minħabba li **fi ftit sigħat** tista' titbaxxilek il-pressjoni f'daqqa u tkun ta' periklu li ttitlef ħajjtek, jew tmut.

(ara fuq wara tal-card)

NAHA 2

Għandek tgħid mill-ewwel lit-tabib tiegħek jekk taħseb li għandek xi reazzjoni severa ta' sensittività għal Ziagen. Ikteb id-dettalji tat-tabib tiegħek hawn taht:

ISEM TAT-TABIB:.....Tel.....

Jekk it-tabib tiegħek ma jkunx dispost, għandek tfittex għajjnuna medika ohra immedjatament (e.z. id-dipartiment ta' l-emergenza fl-eqreb sptar).

Għal informazzjoni ġenerali fuq Ziagen, kellek lil GlaxoSmithKline....Tel
(hawnhekk tniżżel l-isem tal-Kumpanija lokali u n-numru tat-telefon).

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

PAKKETT TA' BARRA – SOLUZZJONI ORALI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ziagen 20 mg/ml soluzzjoni orali
abacavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull ml ta' soluzzjoni orali fih 20 mg ta' abacavir (bħala sulfate)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih fost l-oħrajn: sorbitol (340 mg/ml, E420), methyl parahydroxybenzoate (E218), propyl parahydroxybenzoate (E216) u propylene glycol (E1520). Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

240 ml soluzzjoni orali

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Jittiehed mill-halq

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(JIET) SPEĊJALI OHRA, HEKK MEHTIEĠA

Nehhi l-Alert Card li tinsab fuq ġewwa, fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà tal-mediċina.

ATTENZJONI! F'kaz li tinnota xi sintomi ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, aghmel kuntatt mat-tabib IMMEDIJATAMENT.

“iġbed hawn” (bl-Alert card li tinsab imwahnha)

8. DATA TA' SKADENZA

JIS [XX/SSSS]

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C

Armi wara xahrejn minn meta tkun ftaħt il-pakkett

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR- RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/99/112/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKA ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ziagen 20 mg/ml

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN - SOLUZZJONI ORALI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ziagen 20 mg/ml soluzzjoni orali
abacavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull ml ta' soluzzjoni orali fih 20 mg ta' abacavir (bħala sulfate)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih fost l-oħrajn: sorbitol (340 mg/ml, E420), methyl parahydroxybenzoate (E218), propyl parahydroxybenzoate (E216) u propylene glycol (E1520). Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

240 ml soluzzjoni orali

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Jittiehed mill-ħalq

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX/SSSS}

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C

Armi wara xahrejn minn meta tkun flaħt il-pakkett

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/99/112/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

KITBA FUQ L-ALERT CARD

NAHA 1

IMPORTANTI - ALERT CARD ZIAGEN (abacavir) soluzzjoni orali Żomm din il-card dejjem fuqek

Peress li Ziagen fih abacavir xi pazjenti li qegħdin jieħdu Ziagen jista jkollhom reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (reazzjonijiet ta' allergija serja) li **jistghu jkunu ta' periklu li jitlef il-funzjoni** jekk titkompla l-kura b' Ziagen. **STAQSI LIT-TABIB TIEGHEK IMMEDIJATAMENT għall-parir biex tara jekk għandekx tiegħaf tiehu Ziagen f'każ li :**

- 1) **ikollok raxx fuq il-ġilda JEW**
- 2) **ikollok wieħed jew aktar sintomi ta' mill-anqas TNEJN minn dawn il-gruppi li ġejjin:**
 - deni
 - qtugħ ta' nifs, uġiġħ fil-grizmejn jew sogħla
 - dardir jew rimettar jew dijarrea jew uġiġħ ta' żaqq
 - għeja severa jew ituk wegġġat jew jekk thossok ma tiflaħx.

Jekk kont waqaft tiehu Ziagen minhabba din ir-reazzjoni, **QATT M'GHANDEK TERĠA TIEHU** Ziagen jew xi mediċina li fiha abacavir (e.ż. Kivexa, Trizivir jew Triumeq), minhabba li **fi ftit sigħat** tista titbaxxilek il-pressjoni f'daqqa u tkun ta' periklu li ttitlef hajjtek, jew tmut.

(ara fuq wara tal-card)

NAHA 2

Għandek tgħid mill-ewwel lit-tabib tiegħek jekk taħseb li għandek xi reazzjoni severa ta' sensittività eċċessiva għal Ziagen. Ikteb id-dettalji tat-tabib tiegħek hawn taht:

ISEM TAT-TABIB:

.....Tel.....

Jekk it-tabib tiegħek ma jkunx dispost, għandek tfittex għajnuna medika oħra immedjatement (e.z. id-dipartiment ta' l-emergenza fl-eqreb sptar).

Għal informazzjoni ġenerali fuq Ziagen, kellek lilTel (hawnhekk tniżżel l-isem tal-Kumpanija lokali u n-numru tat-telefon).

B.FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Ziagen 300 mg Pilloli miksija b'rita abacavir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- **Jekk** ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

IMPORTANTI — Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Ziagen fih abacavir (li huwa wkoll sustanza attiva f'medicini bħal **Kivexa**, **Triumeq** u **Trizivir**). Xi persuni li jieħdu abacavir jistgħu jiżvilluppaw **reazzjoni ta' sensittività eċċessiva** (reazzjoni allergika serja) li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja jekk ikomplu jieħdu prodotti li fihom abacavir

Għandek taqra b'attenzjoni t-taghrif kollu taht 'Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva' fil-kaxxa f'Sezzjoni 4.

Il-pakkett ta' Ziagen jinkludi **Alert Card**, biex ifakkar lilek u lill-istaff mediku dwar l-effett ta' sensittività eċċessiva ta' abacavir. **Aqla' din il-kartuna u żommha miegħek f'kull hin.**

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Ziagen u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ziagen
3. Kif għandek tiehu Ziagen
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Ziagen
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Ziagen u għalxiex jintuża

Ziagen jintuża għall-kura tal-infezzjoni tal-HIV (virus tal-immunodeficijenza umana).

Ziagen fih is-sustanza attiva abacavir. Abacavir jifforma parti minn grupp ta' medicini antiretrovirali msejja *nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)*.

Ziagen ma jfejjaqx għal kolli l-infezzjoni tal-HIV; huwa jnaqqas l-ammont ta' virus fil-ġisem, u jzommu f'livell baxx. Barra dan iżid l-għadd ta' ċelluli CD4 fid-demem. Ċelluli CD4 huma tip ta' ċellula bajda tad-demem li hija importanti biex tgħin lill-ġisem jiġġieled l-infezzjonijiet.

Mhux kulhadd jirrispondi għall-kura b'Ziagen bl-istess mod. It-tabib tiegħek se jissorvelja l-effettività tal-kura.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Ziagen

Tihux Ziagen:

- jekk inti **allergiku** (*tbat minn sensitività eċċessiva*) għal abacavir (jew għal xi medikament oħra li fiha abacavir - bħal **Triumeq, Trizivir, jew Kivexa**) jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medikament (elenkati fis-Sezzjoni 6)

Aqra b'attenzjoni t-tagħrif kollu dwar reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva f'Sezzjoni 4.

Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk taħseb li xi waħda minn dawn tghodd għalik.

Oqgħod attent hafna b'Ziagen

Xi persuni li qed jieħdu Ziagen għall-HIV huma f'riskju akbar ta' effetti sekondarji serji.

Għandek tkun taf dwar riskji akbar:

- jekk għandek **mard moderat jew sever tal-fwied**
- jekk qatt kellek **mard tal-fwied**, inkluz epatite B jew Ċ
- jekk għandek **piż żejjed** eċċessiv (speċjalment jekk inti mara)
- jekk għandek id-**dijabete** u tuża insulina
- jekk għandek **marda severa tal-kliewi**.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk xi waħda minn dawn tghodd għalik. Jista' jkollok bżonn aktar visti, inkluz testijiet tad-demem, waqt li qed tiehu l-medikament. **Ara Sezzjoni 4 għal aktar tagħrif.**

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għal abacavir

Anke pazjenti li ma għandhomx il-gene HLA-B*5701, xorta jistgħu żviluppaw **reazzjoni ta' sensitività eċċessiva** (reazzjoni allergika serja).

Aqra b'attenzjoni t-tagħrif kollu dwar reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva f'Sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.

Riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari

Ma jistax jiġi eskluż li abacavir jista' jżid ir-riskju li jkollok avvenimenti kardjovaskulari.

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi kardjovaskulari, jekk tpejjep, jew jekk għandek mard ieħor li jista' jżid ir-riskju ta' mard kardjovaskulari bħal pressjoni tad-demem għolja, jew dijabete. Tieqafx tiehu Ziagen sakemm ma jgħidlekx hekk it-tabib tiegħek.

Oqgħod attent għal sintomi importanti

Xi persuni li jieħdu medikament għall-infezzjoni tal-HIV jiżviluppaw kundizzjonijiet oħra, li jistgħu jkunu serji. Għandek bżonn tkun taf liema huma s-sinjali u sintomi importanti li għandek toqgħod attent għalihom waqt li qed tiehu Ziagen.

Aqra t-tagħrif 'Effetti sekondarji possibbli oħra ta' terapija kkombinata għall-HIV' f'Sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.

Medikament oħra u Ziagen

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew hadt dan l-aħhar xi medikament oħra, inkluz medikament mill-ħxejjex jew medikament oħra li xtrajt mingħajr riċetta. Ftakar biex tgħid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk tibda tiehu medikament ġdida waqt li qed tiehu Ziagen.

Xi mediċini jinteraġixxu ma' Ziagen

Dawn jinkludu:

- **phenytoin**, għall-kura tal-**epilessija**.
Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu phenytoin. It-tabib għandu mnejn ikollu bżonn jissorveljak waqt li tkun qed tiehu Ziagen.
- **methadone** użat bħala **sostitut tal-eroina**. Abacavir iżid ir-rata li biha methadone jitneħħa mill-gisem. Jekk qed tiehu methadone, se tiġi ċcekkjat għal xi sintomi ta' irtirar. Id-doża ta' methadone għandu mnejn ikollha bżonn tinbidel.
Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu methadone.
- **Riociguat**, għall-kura ta' **pressjoni għolja tad-demmm fil-vażi** (l-arterji tal-pulmun) li jgħorru d-demmm mill-qalb għall-pulmun. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn inaqqas id-doża tiegħek ta' riociguat, peress li abacavir jista' jżid il-livelli fid-demmm ta' riociguat.

Tqala

Ziagen mhux irrakkomandat għall-użu waqt it-tqala. Ziagen u mediċini simili jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji fi trabi mhux imwielda.

Jekk hadt Ziagen waqt it-tqala tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jitolbok tagħmel testijiet tad-demmm regolari u testijiet dijanjostiċi oħrajn sabiex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek. Fi tfal li ommijiethom hadu NRTIs waqt it-tqala, il-benefiċċju mill-protezzjoni kontra l-HIV kien akbar mir-riskju tal-effetti sekondarji.

Treddigh

It-treddigh **mhuwiex rakkomandat** f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-halib tas-sider. Ammont żgħir tal-ingredjenti f'Ziagen jista' jgħaddi wkoll fil-halib tas-sider tiegħek.

Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih**.

Sewqan u thaddim ta' magni

Issuqx u thaddimx magni jekk ma jkunx iħħossok sew.

Informazzjoni importanti dwar xi whud mill-ingredjenti l-oħra tal-pilloli Ziagen.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unità tad-dożaġġ, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Ziagen

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Ibla' l-pilloli ma' ftit ilma. Ziagen jista' jittiehed ma' l-ikel jew minghajr ikel.

Jekk inti ma tistax tibra' l-pillola(i), tista' tgħaffiġhom u thallathom flimkien ma' ammont żgħir ta' ikel jew xorb, u tiehu d-doża kollha minnufih.

Ibqa' f'kuntatt regolari mat-tabib tieghek

Ziagen jgħin biex jikkontrolla il-kundizzjoni tieghek. Għandek bżonn tibqa' tiehdu kuljum biex ma tħallix il-marda tmur għall-aġġar. Inti xorta tista' tiżviluppa infezzjonijiet u mard ieħor marbuta ma' infezzjoni tal-HIV.

Żomm kuntatt mat-tabib tieghek, u twaqqafx it-tehid ta' Ziagen mingħajr il-parir tat-tabib tieghek.

Kemm għandek tiehu

Adulti, adoloxxenti u tfal li jiżnu tal-anqas 25 kg

Id-doża tas-soltu ta' Ziagen hija 600 mg kuljum. Din tista' tittiehed bħala pillola waħda ta' 300 mg darbtejn kuljum jew bħala żewġ pilloli ta' 300 mg darba kuljum.

Tfal minn sena li jiżnu anqas minn 25 kg

Id-doża li tingħata tiddependi fuq il-piż tal-ġisem tat-tarbija. Id-doża rrakkomandata hija:

- **Tfal li jiżnu tal-anqas 20 kg u inqas minn 25 kg:** Id-doża tas-soltu ta' Ziagen hija ta' 450 mg kuljum. Din tista' tingħata jew bħala 150 mg (nofs pillola) li tittiehed filgħodu u 300 mg (pillola shiħa) li tittiehed filgħaxija, jew 450 mg (pillola u nofs) darba kuljum kif irrakkomandat mit-tabib tieghek.
- **Tfal li jiżnu tal-anqas 14 kg u inqas minn 20 kg:** Id-doża rrakkomandata ta' Ziagen hija ta' 300 mg kuljum. Din tista' tingħata jew bħala 150 mg (nofs pillola) darbtejn kuljum jew 300 mg (pillola shiħa) darba kuljum kif irrakkomandat mit-tabib tieghek.

Il-pillola tista' tinqasam f' doži ugwali.

Hemm disponibbli wkoll soluzzjoni orali (20 mg abacavir/ml) għall-kura ta' tfal b'età 'l fuq minn tliet xhur u li jiżnu inqas minn 14 kg, jew għal nies li għandhom bżonn doża aktar baxxa mid-doża tas-soltu, jew li ma jistgħux jieħdu l-pilloli.

Jekk tiehu Ziagen aktar milli suppost

Jekk bi żball tiehu aktar Ziagen milli suppost, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek, jew ikkuntattja l-eqreb dipartiment tal-emergenza ta' sptar għal aktar parir.

Jekk tinsa tiehu Ziagen

Jekk tinsa tiehu doża, ħudha malli tiftakar. Wara kompli l-kura bħal qabel. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Huwa importanti li tiehu Ziagen b'mod regolari, għaliex jekk tiehdu f'intervalli irregolari, tista' tkun aktar probabbli li jkollok reazzjoni ta' sensitività eċċessiva.

Jekk tieqaf tiehu Ziagen

Jekk waqft tiehu Ziagen għal xi raġuni - speċjalment jekk għax taħseb li qed ikollok effetti sekondarji, jew għax għandek mard ieħor:

Kellem lit-tabib tieghek qabel terġa' tibda tiehdu. It-tabib tieghek se jiċċekkja jekk is-sintomi tieghek kienux relatati ma' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva. Jekk it-tabib jaħseb li setgħu kienu relatati, **se jgħidulek biex qatt ma terġa' tiehu Ziagen, jew xi mediċina ohra li fiha abacavir (eż. Triumeq, Trizivir jew Kivexa).** Huwa importanti li ssegwi dan il-parir.

Jekk it-tabib tiegħek jagħtik parir li tista' terġa' tibda tiegħu Ziagen, tista' tintalab biex tiegħu l-ewwel dozi f' post fejn ikollok aċċess faċli għall-kura medika jekk ikollok bżonn.

4. Effetti sekondarji possibbli

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm. Dan huwa parzjalment relatat mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mreġġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demm xi kultant minħabba l-mediċini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jagħmillek testijiet għal dawn il-bidliet.

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Meta tkun qed tiġi kkurat għall-HIV, jista' jkun diffiċli tiddeċiedi jekk sintomu hux effett sekondarju ta' Ziagen jew ta' mediċini oħra li qed tiegħu, jew effett tal-marda tal-HIV innifisha.

Għalhekk huwa importanti hafna li tkellem lit-tabib tiegħek dwar kull bidla fis-saħħa tiegħek.

Anke pazjenti li ma għandhomx il-ġene HLA-B*5701, xorta jistgħu żviluppaw **reazzjoni ta' sensitività eċċessiva** (reazzjoni allergika serja), deskritta f'din il-fuljett fil-panel intestat 'Reazzjonijiet ta' Sensittività eċċessiva'.

Huwa importanti hafna li taqra u tifhem l-informazzjoni dwar din ir-reazzjoni serja.

Minbarra l-effetti sekondarji mnizzla taħt għal Ziagen, waqt terapija kkombinata għall-HIV jistgħu jiżviluppaw kundizzjonijiet oħra.

Huwa importanti li taqra l-informazzjoni aktar l-isfel f'din is-sezzjoni taħt 'Effetti sekondarji possibbli oħra ta' terapija kombinata għall-HIV'.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Ziagen fih abacavir (li huwa wkoll is-sustanza attiva f'**Trizivir**, **Triumeq** u **Kivexa**).

Abacavir jista' jikkawża reazzjoni allergika serja magħrufa bħala sensitività eċċessiva. Dawn ir-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva dehru aktar ta' spiss f'persuni li jkunu qed jieħdu mediċini li fihom abacavir.

Min ikollu dawn ir-reazzjonijiet?

Kull persuna li qed tiegħu Ziagen tista' tiżviluppa reazzjoni ta' sensitività eċċessiva għal abacavir.

Tkun aktar probabbli li tiżviluppa reazzjoni bħal din jekk għandek il-ġene **HLA-B*5701** (madankollu jista' jkollok reazzjoni anki jekk m'għandekx din il-ġene). Qabel ġejt preskritt Ziagen suppost kellek tiġi ttestjat għal din il-ġene. **Jekk taf li għandek din il-ġene, għid lit-tabib tiegħek qabel tiegħu Ziagen.**

Madwar 3 sa 4 pazjenti minn kull 100 pazjent ikkurati b'abacavir fi prova klinika li ma kellhomx ġene msejja HLA-B*5701 żviluppaw reazzjoni ta' sensitività eċċessiva (reazzjoni allergika serja).

X'inhuma s-sintomi?

L-aktar sintomi komuni huma:

- **deni** (temperatura għolja) u **raxx fil-ġilda**.

Sintomi komuni oħra huma:

- dardir (thossok se tirremetti), rimettar (tirremetti), dijarea, uġigh ta' zaqq (fl-istonku), għeja qawwija.

Sintomi oħra jinkludu:

Uġigh fil-ġogi jew fil-muskoli, nefha fl-ghonq, qtugħ ta' nifs, uġigh fil-grizmejn, sogħla, uġigh ta' ras ta' kultant, infjammazzjoni fl-ghajnejn (*konguntivite*), ulċeri fil-ħalq, pressjoni baxxa tad-demem, tnefnim jew tmewwit tal-idejn jew tas-saqajn.

Meta jseħhu dawn ir-reazzjonijiet?

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva jistgħu jibdwu f'kull żmien matul il-kura b'Ziagen, iżda huma aktar probabbli matul l-ewwel 6 ġimgħat ta' kura.

Jekk qed tiehu hsieb xi tifel/tifla li qed jiġu kkurati b'Ziagen, huwa importanti li tifhem l-informazzjoni dwar din ir-reazzjoni ta' sensitività eċċessiva. Jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollhom is-sintomi deskritti isfel huwa essenzjali li ssegwi l-istruzzjonijiet mogħtija.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih:

- 1 jekk ikollok raxx fil-ġilda, JEW**
- 2 jekk ikollok sintomi minn tal-inqas 2 mill-gruppi li ġejjin:**
 - deni
 - qtugħ ta' nifs, uġigh fil-grizmejn jew sogħla
 - tqalligh jew rimettar, dijarea jew uġigh addominali
 - għeja qawwija jew uġigh, jew thossok ma tiflahx b'mod ġenerali.

It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tiehu Ziagen.

Jekk waqaft tiehu Ziagen

Jekk waqaft tiehu Ziagen minhabba reazzjoni ta' sensitività eċċessiva, **QATT m'għandek terġa' tiehu Ziagen, jew xi mediċina oħra li fiha abacavir (eż. Trizivir, Triumeq jew Kivexa).** Jekk tagħmel dan, fi ftit sigħat, il-pressjoni tad-demem tista' titbaxxa għal-livell perikoluż, u dan jista' jwassal għall-mewt.

Jekk waqaft tiehu Ziagen għal xi raġuni - speċjalment jekk għax taħseb li qed ikollok effetti sekondarji, jew għax għandek mard ieħor:

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma terġa' tibda mill-ġdid. It-tabib tiegħek se jiċċekkja jekk is-sintomi tiegħek kienux relatati ma' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva. Jekk it-tabib jahseb li setgħu kienu relatati, **se tiġi avżat biex qatt ma terġa' tiehu Ziagen, jew xi mediċina oħra li fiha abacavir (eż. Trizivir, Triumeq jew Kivexa).** Huwa importanti li ssegwi dan il-parir.

Xi kultant, żviluppaw reazzjonijiet f'persuni li reġgħu bdew jiehdu prodotti li fihom abacavir, u kellhom sintomu wiehed biss fuq l-*Alert Card* qabel ma waqfu jiehduh.

B'mod rari hafna, pazjenti li fil-passat kienu ħadu mediċini li fihom abacavir u ma kellhom ebda sintomi ta' sensitività eċċessiva żviluppaw reazzjoni ta' sensitività eċċessiva meta reġgħu bdew jiehdu dawn il-mediċini.

Jekk it-tabib tiegħek jagħtik parir li tista' terġa' tibda tiegħu Ziagen, tista' tintalab biex tiegħu l-ewwel dozi f' post fejn ikollok aċċess faċli għall-kura medika jekk ikollok bżonnha.

Jekk għandek sensitività eċċessiva għal Ziagen, irritorna l-pilloli kollha mhux użati ta' Ziagen għal rimi sikur. Staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir.

Il-pakkett ta' Ziagen jinkludi **Alert Card**, biex tfakkar lilek u lill-istaff mediku dwar reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva. **Aqla din il-kard u żommha dejjem miegħek.**

Effetti sekondarji komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna waħda minn kull 10** persuni:

- reazzjoni ta' sensitività eċċessiva
- tħossok se tirremetti (*tqalligh*)
- uġiġħ ta' ras
- tirremetti (*rimettar*)
- dijarea
- telf ta' aptit
- gheja, nuqqas ta' enerġija
- deni (temperatura għolja)
- raxx fil-ġilda.

Effetti sekondarji rari

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna waħda minn kull 1,000** persuna:

- infjammazzjoni tal-frixa (*pankreatite*).

Effetti sekondarji rari hafna

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna waħda minn kull 10,000** persuna:

- raxx fil-ġilda, li tista' tiffurma b'żiejaq u jidhru qishom miri żgħar (tiek skuri fin-nofs imdawwra b'żona aktar pallida, b'ċirku skur madwar it-tarf) (*eritema multiforme*)
- raxx mifruż bi b'żiejaq u tqaxxir tal-ġilda, speċjalment madwar il-ħalq, imnieher, għajnejn u ġenitali (*sindrome Stevens-Johnson*), u forma aktar severa li tikkawża tqaxxir tal-ġilda f'aktar minn 30% tas-superfiċje tal-ġisem (*nekrolisi epidermali tossika*)
- aċidożi lattika (aċidu lattiku żejjed fid-demm).

Jekk tinnota xi sintomi minn dawn ikkuntattja lit-tabib b'urġenza.

Jekk ikollok effetti sekondarji

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, **għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.**

Effetti sekondarji possibbli ohra ta' terapija kkombinata għall-HIV

Terapija kkombinata li tinkludi Ziagen tista' tikkawża l-iżvilupp ta' kundizzjonijiet ohra waqt kura għall-HIV.

Sintomi ta' infezzjoni u ta' infjammazzjoni

Infezzjonijiet antiki jistgħu jaggravaw

Persuni b'infezzjoni avanzata tal-HIV (AIDS) għandhom sistema immuni dgħajfa, u huma aktar probabbli li jiżviluppaw infezzjonijiet serji (infezzjonijiet opportunistiċi). Meta dawn in-nies jibdeu il-kura, jistgħu josservaw li infezzjonijiet antiki u moħbija jaggravaw, u jikkawżaw sinjali

u sintomi ta' infjammazzjoni. Dawn is-sintomi aktarx huma kkawżati peress li s-sistema immuni tal-ġisem issir aktar b'saħħitha, biex b'hekk il-ġisem jibda jiġġieled dawn l-infezzjonijiet. Is-sintomi ġeneralment jinkludu **deni**, flimkien ma' uħud minn dawn li ġejjin:

- uġiġh ta' ras
- uġiġh fl-istonku
- diffikultà biex tieħu n-nifs

F'każijiet rari, hekk kif is-sistema immuni ssir aktar b'saħħitha, tista' wkoll tattakka t-tessuti b'saħħithom tal-ġisem (*mard awtoimmuni*). Is-sintomi ta' disturbi awtoimmuni jistgħu jiżviluppaw ħafna xhur wara li tibda tieħu mediċina biex tikkura l-infezzjoni tal-HIV tiegħek. Is-sintomi jistgħu jinkludu:

- palpitazzjonijiet (taħbit mgħaġġel jew irregolari tal-qalb) jew roġħda
- iperattività (nuqqas ta' sabar u moviment eċċessiv)
- dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u timxi 'l fuq lejn it-tronk tal-ġisem

Jekk ikollok xi sintomi ta' infezzjoni waqt li tkun qed tieħu Ziagen:

Għid lit-tabib tiegħek minnufih. Tihux mediċini oħra għall-infezzjoni mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek.

Jista' jkollok problemi fl-għadam

Xi nies li qed jieħdu terapija kkombinata għall-HIV jiżviluppaw kundizzjoni li tissejjaħ *osteonekrosi*. B'din il-kundizzjoni, partijiet tat-tessut tal-għadam imutu minħabba tnaqqis fil-provvista tad-demem għall-għadam. Xi persuni jistgħu jkunu aktar probabbli li jiżviluppaw din il-kundizzjoni:

- jekk ikun ilhom jieħdu terapija kkombinata għal żmien twil
- jekk qed jieħdu wkoll mediċini kontra l-injammazzjoni msejha kortikosterojdi
- jekk jixorbu l-alkohol
- jekk is-sistemi immuni tagħhom huma dgħajfa ħafna
- jekk għandhom piż żejjed.

Sinjali ta' osteonekrosi jinkludu:

- eġħbusija fil-ġogi
- wegħat u uġiġh (speċjalment fil-ġenbejn, fl-irkoppa jew fl-ispalla)
- diffikultà biex tiċċaqtaq.

Jekk tinnota xi sintomi minn dawn:

Għid lit-tabib tiegħek.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Ziagen

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tihux din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jghinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Ziagen

Is-sustanza attiva f' kull pillola Ziagen, imnaqqa biex tkun tista' taqsamha u miksija b'rita hija 300 mg ta' abacavir (bħala sulfate).

Is-sustanzi l-oħra huma microcrystalline cellulose, sodium starch glycollate, magnesium stearate u colloidal anhydrous silica fil-qalba tal-pillola. Il-kisja tal-pillola fiha triacetin, methylhydroxypropylcellulose, titanium dioxide, polysorbate 80 u iron oxide isfar.

Kif jidher Ziagen u l-kontenut tal-pakkett

Ziagen pilloli miksija b'rita huma mmarkati b' 'GX 623' fuq iż-żewġ naħat. Il-pilloli mmarkati biex jinqasmu min-nofs huma sofor u għandhom forma ta' kapsula u huma disponibbli f' pakketti tal-folja li fihom 60 pillola.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq:

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

Il-Manufattur:

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Latvija

ViiV Healthcare BV

Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea
għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Ziagen 20 mg/ml soluzzjoni orali abacavir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- **Jekk** ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

IMPORTANTI - Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Ziagen fih abacavir (li huwa wkoll sustanza attiva f'medicini bħal **Kivexa, Triumeq** u **Trizivir**). Xi persuni li jieħdu abacavir jistgħu jiżvilluppaw **reazzjoni ta' sensittività eċċessiva** (reazzjoni allergika serja) li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja jekk ikomplu jieħdu prodotti li fihom abacavir

Għandek taqra b'attenzjoni t-taghrif kollu taht 'Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva' fil-kaxxa f'Sezzjoni 4.

Il-pakkett ta' Ziagen jinkludi **Alert Card**, biex ifakkar lilek u lill-istaff mediku dwar l-effett ta' sensittività eċċessiva ta' abacavir. **Aqla' din il-kartuna u żomma miegħek f'kull hin.**

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Ziagen u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ziagen
3. Kif għandek tiehu Ziagen
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Ziagen
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Ziagen u għalxiex jintuża

Ziagen jintuża għall-kura tal-infezzjoni tal-HIV (virus tal-immunodeficijenza umana).

Ziagen fih is-sustanza attiva abacavir. Abacavir jifforma parti minn grupp ta' medicini antiretrovirali msejja *nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)*.

Ziagen ma jfejjaqx għal kollox l-infezzjoni tal-HIV; huwa jnaqqas l-ammont ta' virus fil-ġisem u jżommu f'livell baxx. Barra dan iżid l-għadd ta' ċelluli CD4 fid-demm. Ċelluli CD4 huma tip ta' ċellula bajda tad-demm li hija importanti biex tgħin lill-ġisem jiġġieled l-infezzjonijiet.

Mhux kulhadd jirrispondi għall-kura b'Ziagen bl-istess mod. It-tabib tiegħek se jissorvelja l-effettività tal-kura.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Ziagen

Tihux Ziagen:

- jekk inti **allergiku** (*tbat minn sensitività eċċessiva*) għal abacavir (jew għal xi mediċina oħra li fiha abacavir - bħal **Triumeq, Trizivir, jew Kivexa**) jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-Sezzjoni 6)

Aqra b'attenzjoni t-tagħrif kollu dwar reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva f'Sezzjoni 4.

Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk taħseb li dan jgħodd għalik.

Oqghod attent hafna b'Ziagen

Xi persuni li qed jieħdu Ziagen għall-HIV huma f'riskju akbar ta' effetti sekondarji serji.

Għandek tkun taf dwar riskji akbar:

- jekk għandek **mard moderat jew sever tal-fwied**
- jekk qatt kellek **mard tal-fwied**, inkluz epatite B jew Ċ
- jekk għandek **piż żejjed** eċċessiv (speċjalment jekk inti mara)
- jekk għandek id-**dijabete** u tuża insulina
- jekk għandek **marda severa tal-kliewi**.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk xi wahda minn dawn tghodd għalik. Jista' jkollok bżonn aktar visti, inkluz testijiet tad-demem, waqt li qed tiehu l-mediċina. **Ara Sezzjoni 4 għal aktar tagħrif.**

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għal abacavir

Anke pazjenti li ma għandhomx il-gene HLA-B*5701, xorta jistgħu żviluppaw **reazzjoni ta' sensitività eċċessiva** (reazzjoni allergika serja).

Aqra b'attenzjoni t-tagħrif kollu dwar reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva f'Sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.

Riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari

Ma jistax jiġi eskluż li abacavir jista' jżid ir-riskju li jkollok avvenimenti kardjovaskulari.

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi kardjovaskulari, jekk tpejjep, jew jekk għandek mard ieħor li jista' jżid ir-riskju ta' mard kardjovaskulari bħal pressjoni tad-demem għolja, jew dijabete. Tieqafx tiehu Ziagen sakemm ma jgħidlekx hekk it-tabib tiegħek.

Oqghod attent għal sintomi importanti

Xi persuni li jieħdu mediċini għall-infezzjoni tal-HIV jiżviluppaw kondizzjonijiet oħra, li jistgħu jkunu serji. Għandek bżonn tkun taf liema huma s-sinjali u sintomi importanti li għandek toqghod attent għalihom waqt li qed tiehu Ziagen.

Aqra t-tagħrif 'Effetti sekondarji possibbli oħra ta' terapija kombinata għall-HIV' f'Sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.

Mediċini oħra u Ziagen

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew hadt dan l-aħhar xi mediċina oħra, inkluz mediċini mill-ħxejjex jew mediċini oħra li xtrajt mingħajr riċetta. Ftakar biex tgħid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk tibda tiehu mediċina ġdida waqt li qed tiehu Ziagen.

Xi mediċini jinteragixxu ma' Ziagen

Dawn jinkludu:

- **phenytoin**, għall-kura tal-**epilessija**.
Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiegħu phenytoin. It-tabib tiegħek għandu mnejn ikollu bżonn jissorveljak waqt li tkun qed tiegħu Ziagen.
- **methadone** użat bħala **sostitut tal-eroina**. Abacavir iżid ir-rata li biha methadone jitneħħa mill-gisem. Jekk qed tiegħu methadone, se tiġi ċcekjkjat għal xi sintomi ta' irtirar. Id-doża ta' methadone għandu mnejn ikollha bżonn tinbidel.
Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiegħu methadone.
- **Riociguat**, għall-kura ta' **pressjoni għolja tad-demmi fil-vażi** (l-arterji tal-pulmun) li jgħorru d-demmi mill-qalb għall-pulmun. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn inaqas id-doża tiegħek ta' riociguat, peress li abacavir jista' jżid il-livelli fid-demmi ta' riociguat.

Tqala

Ziagen mhux irrakkomandat għall-użu waqt it-tqala. Ziagen u mediċini simili jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji fi trabi mhux imwiolda. Jekk ħadt Ziagen waqt it-tqala tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jitolbok tagħmel testijiet tad-demmi regolari u testijiet dijanjostiċi oħra sabiex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek. Fi tfal li ommijiethom kienu ħadu NRTIs waqt it-tqala, il-benefiċċju mill-protezzjoni kontra l-HIV kien akbar mir-riskju tal-effetti sekondarji.

Treddigh

It-treddigh **mhuwiex rakkomandat** f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-halib tas-sider. Ammont żgħir tal-ingredjenti f'Ziagen jista' jgħaddi wkoll fil-halib tas-sider tiegħek.

Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih**.

Sewqan u thaddim ta' magni

Issuqx u thaddimx magni jekk ma jkunx iħħossok sew.

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi l-oħra ta' Ziagen soluzzjoni orali

Din il-mediċina fiha sorbitol (madwar 5 g f'kull doża ta' 15 ml) biex jagħti toġhma helwa, li jista' jkollu effett lassattiv ħafif. Jekk għandek intolleranza ereditarja għal fructose tihux mediċini li fihom sorbitol. Il-valur kalorifiku ta' sorbitol huwa 2.6 kcal/g.

Ziagen fih ukoll preservattivi (*parahydroxybenzoates*) li jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi (possibbilment wara xi żmien)

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unità tad-dożaġġ, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

Is-soluzzjoni orali ta' Ziagen fiha 50 mg/ml ta' propylene glycol. Meta tittiehed skont id-doża rrakkomandata kull doża ta' 15 ml fiha madwar 750 mg ta' propylene glycol.

- Jekk it-tifel/tifla tiegħek għandu/ha inqas minn 5 snin, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tagħtihom din il-medicina, speċjalment jekk jużaw medicini oħra li fihom propylene glycol jew alkohol.
- Jekk inti tqila jew qed treda, tihux din il-medicina sakemm ma gietx irrakkomandata mit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jagħmillek aktar testijiet mis-soltu waqt li qiegħda tiehu din il-medicina.
- Jekk tbat i minn mard fil-fwied jew fil-kliewi, tihux din il-medicina sakemm ma gietx irrakkomandata mit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jagħmillek aktar testijiet mis-soltu waqt li qed tiehu din il-medicina.

3. Kif għandek tiehu Ziagen

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Ziagen jista' jittiehed ma' l-ikel jew mingħajr ikel.

Ibqa' f'kuntatt regolari mat-tabib tiegħek

Ziagen jgħin biex jikkontrolla il-kundizzjoni tiegħek. Għandek bżonn tibqa' tiehdu kuljum biex ma thallix il-marda tmur għall-aġar. Inti xorta tista' tiżviluppa infezzjonijiet u mard ieħor marbuta ma' infezzjoni tal-HIV.

Żomm kuntatt mat-tabib tiegħek, u twaqqafx it-tehid ta' Ziagen mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek.

Kemm għandek tiehu

Adulti, adoloxxenti u tfal li jiżnu tal-anqas 25 kg

Id-doża tas-soltu ta' Ziagen hija 600 mg (30 ml) kuljum. Din tista' tittiehed bħala 300 mg (15 ml) darbtejn kuljum jew 600 mg (30 ml) darba kuljum.

Tfal minn tliet xhur li jiżnu anqas minn 25 kg

Id-doża tiddependi fuq il-piż tal-ġisem tat-tifel/tifla. Id-doża rrakkomandata hija 8 mg/kg darbtejn kuljum jew ta' 16 mg/kg darba kuljum, sa doża massima totali ta' 600 mg kuljum.

Kif tkejjel id-doża u tiehu l-medicina

Uża s-siringa għal dożaġġ orali pprovduta mal-pakkett biex tkejjel id-doża eżatta. Meta mimlija s-siringa fiha 10 ml ta' soluzzjoni.

1. Nehhi t-tgeżwira tal-plastik mis-siringa/mill-adapter
2. **Nehhi l-għatu tal-flixxun.** Żommu f'post sikur
3. Nehhi l-adapter mis-siringa
4. Żomm il-flixxun sew. **Imbotta l-adattatur tal-plastik fl-għonq tal-flixxun**
5. **Dahhal is-siringa** tajjeb fl-adattatur
6. Aqleb il-flixxun rasu l-isfel
7. **Igħbed il-plaġer tas-siringa 'l barra** sakemm is-siringa jkun fiha l-ewwel parti tad-doża shiha
8. Dawwar il-flixxun kif suppost. **Nehhi s-siringa** mill-adattatur

9. **Poġġi s-siringa f'halqek**, u poġġi t-tarf tas-siringa ma' ġewwa ta' haddejk. **Aghfas il-planger bil-mod** biex thalli hin biex tibra'. **Timbuttax** bis-saħħa wisq u titfax il-likwidu fuq wara tal-gerzuma għax tista' tifga'
10. **Naddaf sew is-siringa kull darba li tiġi żvojtata**
11. **Irrepeti passi 5 sa 10** bl-istess mod sakemm tkun ħadt id-doża shiħa. *Per eżempju, jekk id-doża hija 30 ml, għandek bżonn tiegħu 3 siringi mimlija ta' medicina*
12. Wara li tkun ħadt id-doża kollha, aħsel sew is-siringa b' ilma nadif. Ħalliha tinxfew sew qabel ma terġa' tużaha
13. **Aghlaq il-flixxkun sew** bl-ġhatu u ħalli l-adattatur f' postu

Jekk tiegħu Ziagen aktar milli suppost

Jekk bi żball tiegħu aktar Ziagen milli suppost, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek, jew ikkuntattja l-eqreb dipartiment tal-emergenza ta' spatar għall-aktar parir.

Jekk tinsa tiegħu Ziagen

Jekk tinsa tiegħu doża, ħudha hekk kif tiftakar. Wara kompli l-kura bħal qabel.

M'għandekx tiegħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu.

Huwa importanti li tiegħu Ziagen b'mod regolari, għaliex jekk tiegħu f'intervalli irregolari, tista' tkun aktar probabbli li jkollok reazzjoni ta' sensitività eċċessiva.

Jekk tiegħu Ziagen

Jekk waqft tiegħu Ziagen għal xi raġuni - speċjalment jekk għax taħseb li qed ikollok effetti sekondarji, jew għax għandek mard ieħor:

Kellem lit-tabib tiegħek qabel terġa' tibda tiegħu. It-tabib tiegħek se jiċċekkja jekk is-sintomi tiegħek kienux relatati ma' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva. Jekk it-tabib jaħseb li setgħu kienu relatati, **se jgħidulek biex qatt ma terġa' tiegħu Ziagen, jew xi medicina oħra li fiha abacavir (eż. Triumeq, Trizivir jew Kivexa).** Huwa importanti li ssegwi dan il-parir.

Jekk it-tabib tiegħek jagħtik parir li tista' terġa' tibda tiegħu Ziagen, tista' tintalab biex tiegħu l-ewwel dozi f' post fejn ikollok aċċess faċli għall-kura medika jekk ikollok bżonnhom.

4. Effetti sekondarji possibbli

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-dem. Dan huwa parzjalment relatat mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mregġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-dem xi kultant minhabba l-medicini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jagħmillek testijiet għal dawn il-bidliet.

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f' kulhadd.

Meta tkun qed tiġi kkurat għall-HIV, jista' jkun diffiċli tiddeċiedi jekk sintomu hux effett sekondarju ta' Ziagen jew ta' medicini oħra li qed tiegħu, jew effett tal-marda tal-HIV innifisha.

Għalhekk huwa importanti hafna li tkellem lit-tabib tiegħek dwar kull bidla f'saħħtek..

Anke pazjenti li ma għandhomx il-ġene HLA-B*5701, xorta jistgħu żviluppaw **reazzjoni ta' sensitività eċċessiva** (reazzjoni allergika serja), deskritta f'dan il-fuljett fil-panel intestat 'Reazzjonijiet ta' Sensittività eċċessiva'.

Huwa importanti hafna li taqra u tifhem l-informazzjoni dwar din ir-reazzjoni serja.

Minbarra l-effetti sekondarji mnizzla isfel ghal Ziagen, waqt terapija kombinata għall-HIV jistgħu jiżviluppaw kondizzjonijiet oħra.

Huwa importanti li taqra l-informazzjoni aktar l-isfel f'din is-sezzjoni taħt 'Effetti sekondarji possibbli oħra ta' terapija kombinata għall-HIV'.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Ziagen fih abacavir (li huwa wkoll is-sustanza attiva f'**Kivexa**, **Triumeq** u **Trizivir**).

Abacavir jista' jikkawża reazzjoni allergika serja magħrufa bħala sensitività eċċessiva. Dawn ir-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva dehru aktar ta' spiss f'persuni li jkunu qed jiehdu mediċini li fihom abacavir.

Min ikollu dawn ir-reazzjonijiet?

Kull persuna li qed tiehu Ziagen tista' tiżviluppa reazzjoni ta' sensitività eċċessiva għal abacavir.

Tkun aktar probabbli li tiżviluppa reazzjoni bħal din jekk għandek il-gene **HLA-B*5701** (madankollu jista' jkollok reazzjoni anki jekk m'għandekx din il-gene). Qabel ġejt preskritt Ziagen suppost kellek tiġi ttestjat għal din il-gene. **Jekk taf li għandek din il-gene, għid lit-tabib tiegħek qabel tiehu Ziagen.**

Madwar 3 sa 4 pazjenti minn kull 100 pazjent ikkurati b'abacavir fi prova klinika li ma kellhomx gene msejha HLA-B*5701 żviluppaw reazzjoni ta' sensitività eċċessiva (reazzjoni allergika serja).

X'inhuma s-sintomi?

L-aktar sintomi komuni huma:

- **deni** (temperatura għolja) u **raxx fil-ġilda**.

Sintomi komuni oħra huma:

- tqalligh (thossok se tirremetti), rimettar (tirremetti), dijarea, uġigh addominali (fl-istonku), għeja qawwija.

Sintomi oħra jinkludu:

Uġigh fil-ġogi jew fil-muskoli, nefha fl-għonq, qtugħ ta' nifs, uġigh fil-griżmejn, sogħla, uġigh ta' ras ta' kultant, infjammazzjoni fl-għajnejn (*konguntivite*), ulċeri fil-halq, pressjoni baxxa tad-dem, tnefnim jew tmewwit tal-idejn jew tas-saqajn.

Meta jsejhu dawn ir-reazzjonijiet?

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva jistgħu tibdew f'kull żmien matul il-kura b'Ziagen, iżda huma aktar probabbli matul l-ewwel 6 ġimgħat ta' kura.

Jekk qed tiehu hsieb xi tifel/tifla li qed jiġu kkurati b'Ziagen, huwa importanti li tifhem l-informazzjoni dwar din ir-reazzjoni ta' sensitività eċċessiva. Jekk it-tifel/tifla tiegħek jkollhom is-sintomi deskritti isfel huwa essenzjali li ssegwi l-istruzzjonijiet mogħtija.

Ikkuntattja lit-tabib tieghek minnufih:

1 jekk ikollok raxx fil-ġilda, JEW

2 jekk ikollok sintomi minn tal-inqas 2 mill-gruppi li ġejjin:

- deni
- qtugħ ta' nifs, uġiġħ fil-grizmejn jew sogħla
- tqalligħ jew rimettar, dijarea jew uġiġħ addominali
- għeja qawwiya jew uġiġħ, jew thossok ma tflahx b'mod ġenerali.

It-tabib tieghek jista' jghidlek biex tieqaf tiehu Ziagen.

Jekk waqaft tiehu Ziagen

Jekk waqaft tiehu Ziagen minhabba reazzjoni ta' sensittività eċċessiva, **QATT m'għandek terġa tiehu Ziagen, jew xi mediċina ohra li fiha abacavir (eż. Trizivir, Triumeq jew Kivexa).** Jekk tagħmel dan, fi ftit sigħat, il-pessjoni tad-demmi tista' titbaxxa għal-livell perikoluż, u dan jista' jwassal għall-mewt.

Jekk waqaft tiehu Ziagen għal xi raġuni - speċjalment jekk għax taħseb li qed ikollok effetti sekondarji, jew għax għandek mard ieħor:

Kellem lit-tabib tieghek qabel ma terġa' tibda mill-ġdid. It-tabib tieghek se jiċċekkja jekk is-sintomi kienux relatati ma' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva. Jekk it-tabib jahseb li setgħu kienux relatati, **se tiġi avżat biex qatt ma terġa tiehu Ziagen, jew xi mediċina ohra li fiha abacavir (eż. Trizivir, Triumeq jew Kivexa).** Huwa importanti li ssegwi dan il-parir.

Kultant, reazzjonijiet żviluppaw f'persuni li jibdew jiehdu abacavir mill-ġdid, u kellhom biss sintomu wiehed fuq l-*Alert Card* qabel ma waqfu jiehduh.

Rari hafna, reazzjonijiet żviluppaw f'persuni li bdew jiehdu abacavir mill-ġdid, iżda li ma kellhom l-ebda sintomi qabel ma waqfu jiehduh.

Jekk it-tabib tieghek jagħtik parir li tista' terġa' tibda tiehu Ziagen, tista' tintalab biex tiehu l-ewwel dożi f'post fejn ikollok aċċess faċli għall-kura medika jekk ikollok bżonnha.

Jekk għandek sensittività eċċessiva għal Ziagen, irritorna s-soluzzjoni orali mhux użati kollha ta' Ziagen għal rimi sikur. Staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek għal parir.

Il-pakkett ta' Ziagen jinkludi **Alert Card**, biex tfakkar lilek u lill-istaff mediku dwar reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva. **Aqla din il-kard u żommha dejjem mieghek.**

Effetti sekondarji komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna wahda minn kull 10** persuni:

- reazzjoni ta' sensittività eċċessiva
- thossok se tirremetti (*tqalligħ*)
- uġiġħ ta' ras
- tirremetti (*rimettar*)
- dijarea
- telf ta' aptit
- għeja, nuqqas ta' enerġija
- deni (temperatura għolja)
- raxx fil-ġilda.

Effetti sekundarji rari

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna waħda minn kull 1,000** persuna:

- infjammazzjoni tal-frixa (*pankreatite*).

Effetti sekundarji rari hafna

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna waħda minn kull 10,000** persuna:

- raxx fil-ġilda, li tista' tiffirma b'zieżaq u jidru qishom miri żgħar (tiek skuri fin-nofs imdawwra b'żona aktar pallida, b'ċirku skur madwar it-tarf) (*eritema multiforme*)
- raxx mifruż bi b'zieżaq u tqaxxir tal-ġilda, speċjalment madwar il-ħalq, imnieher, għajnejn u ġenitali (*sindrome Stevens-Johnson*), u forma aktar severa li tikkawża tqaxxir tal-ġilda f'aktar minn 30% tas-superfiċje tal-ġisem (*nekrolisi epidermali tossika*)
- aċidożi lattika (aċidu lattiku żejjed fid-demm).

Jekk tinnota xi sintomi minn dawn ikkuntattja lit-tabib b'urġenza.

Jekk ikollok effetti sekundarji

Jekk xi wieħed mill-effetti sekundarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekundarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, **għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.**

Effetti sekundarji possibbli oħra ta' terapija kombinata għall-HIV

Terapija kombinata li tinkludi Ziagen tista' tikkawża l-iżvilupp ta' kondizzjonijiet oħra waqt kura għall-HIV.

Sintomi ta' infezzjoni u ta' infjammazzjoni

Infezzjonijiet antiki jistgħu jaggravaw

Persuni b'infezzjoni avanzata tal-HIV (AIDS) għandhom sistemi immuni dgħajfa, u huma aktar probabbli li jiżviluppaw infezzjonijiet serji (infezzjonijiet opportunistiċi). Meta dawn in-nies jibdeu il-kura, jistgħu josservaw li infezzjonijiet antiki u moħbija jaggravaw, u jikkawżaw sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni. Dawn is-sintomi aktarx huma kkawżati peress li s-sistema immuni tal-ġisem issir aktar b'saħħitha, biex b'hekk il-ġisem jibda jiġġielew dawn l-infezzjonijiet. Is-sintomi ġeneralment jinkludu **deni**, flimkien ma' uħud minn dawn li ġejjin:

- uġiġħ ta' ras
- uġiġħ fl-istonku
- diffikultà biex tieħu n-nifs

F'każijiet rari, hekk kif is-sistema immuni ssir aktar b'saħħitha, tista' wkoll tattakka t-tessuti b'saħħithom tal-ġisem (*mard awtoimmuni*). Is-sintomi ta' disturbi awtoimmuni jistgħu jiżviluppaw hafna xhur wara li tibda tieħu mediċina biex tikkura l-infezzjoni tal-HIV tiegħek. Is-sintomi jistgħu jinkludu:

- palpitazzjonijiet (taħbit mgħaġġel jew irregolari tal-qalb) jew roġħda
- iperattività (nuqqas ta' sabar u moviment eċċessiv)
- dgħjufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u timxi 'l fuq lejn it-tronk tal-ġisem

Jekk ikollok xi sintomi ta' infezzjoni waqt li tkun qed tieħu Ziagen:

Għid lit-tabib tiegħek minnufih. Tihux mediċini oħra għall-infezzjoni mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek.

Jista' jkollok problemi fl-ghadam

Xi nies li qed jieħdu terapija kombinata għall-HIV jiżviluppaw kondizzjoni li tissejjaħ *osteonekrosi*. B'din il-kondizzjoni, partijiet tat-tessut tal-għadam imutu minhabba tnaqqis fil-provvista tad-demem għall-għadam. Xi persuni jistgħu jkun aktar probabbli li jiżviluppaw din il-kondizzjoni:

- jekk ikun ilhom jieħdu terapija kombinata għal żmien twil
- jekk qed jieħdu wkoll mediċini kontra l-injammazzjoni msejha kortikosteroidi
- jekk jixorbu l-alkohol
- jekk is-sistemi immuni tagħhom huma dgħajfa hafna
- jekk għandhom piż żejjed.

Sinjali ta' osteonekrosi jinkludu:

- eghbusija fil-ġogi
- wegġhat u uġiġħ (speċjalment fil-ġenbejn, fl-irkoppa jew fl-ispalla)
- diffikultà biex tiċċaqtaq.

Jekk tinnota xi sintomi minn dawn:

Għid lit-tabib tiegħek.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħžen Ziagen

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tihux din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Armi s-soluzzjoni orali xahrejn wara li tkun ftaht il-flixkun għall-ewwel darba.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Ziagen

Is-sustanza attiva f'Ziagen soluzzjoni orali hija 20 mg ta' abacavir (bhala sulfate) f'kull ml ta' soluzzjoni.

Is-sustanzi l-oħra huma sorbitol 70% (E420), saccharin sodium, sodium citrate, citric acid anhydrous, methyl parahydroxybenzoate (E218), propyl parahydroxybenzoate (E216), propylene glycol (E1520), maltodextrin, lactic acid, glyceryl triacetate, toġhma artifiċjali tal-frawli u tal-banana, ilma ppurifikat, sodium hydroxide u/jew hydrochloric acid għal aġġustament tal-pH.

Kif jidher Ziagen u l-kontenut tal-pakkett

Ziagen soluzzjoni orali hija ċara sa safranija b'hala kulur li tista' ssir kulur kannella matul iż-żmien b'togħma ta' frawli/banana. Huwa disponibbli f'kaxxi li fihom flixkun abjad tal-polyethylene, b'għatu rezistenti għat-tfal. Il-flixkun fih 240 ml (20 mg abacavir/ml) ta' soluzzjoni. Siringa ta' 10 ml għal dożaġġ orali u adattatur tal-plastik għall-flixkun huma nklużi fil-pakkett.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq: ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, L-Olanda

Manifattur: ViiV Healthcare UK Limited Trading Services, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, L-Irlanda

Għall kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>