

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Ziagen 300 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg abakaviru (vo forme sulfátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tablety)

Tablety s deliacou ryhou sú žltej farby, bikonvexné, podlhovasté a s označením „GX 623“ na oboch stranách.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké polovice.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Ziagen je v indikovaný v antiretrovírusovej kombinovanej terapii na liečbu infekcie vyvolanej vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) u dospelých, dospievajúcich a detí (pozri časti 4.4 a 5.1).

Prínos Ziagenu dokazujú hlavne výsledky štúdií uskutočnených s dávkovacou schémou dvakrát denne u dospelých pacientov doteraz neliečených antiretrovírotikami, ktorí boli na kombinovanej terapii (pozri časť 5.1).

Pred začiatkom liečby abakavirom sa má vykonať vyšetrenie na nosičstvo alely HLA-B\*5701 u všetkých HIV-infikovaných pacientov, a to bez ohľadu na rasový pôvod (pozri časť 4.4). Abakavir sa nemá používať u pacientov, u ktorých je potvrdené nosičstvo alely HLA-B\*5701.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Ziagen majú predpisovať lekári, ktorí majú skúsenosti v liečení HIV infekcie.

Ziagen možno užívať s jedlom alebo bez jedla.

Aby sa zaistilo podanie celej dávky, najlepšie je tabletu(y) prehltnúť bez drvenia.

Ziagen je tiež dostupný ako perorálny roztok na používanie u detí starších ako tri mesiace a s telesnou hmotnosťou nižšou ako 14 kg a u pacientov, pre ktorých lieková forma tabliet nie je vhodná.

Pacienti, ktorí tablety nedokážu prehltnúť, môžu tiež tabletu(y) rozdrviť a pridať do malého množstva polotuhého jedla alebo tekutiny, ktoré sa má celé ihneď skonzumovať (pozri časť 5.2).

*Dospelí, dospievajúci a deti (s telesnou hmotnosťou aspoň 25 kg):*

Odporúčaná dávka Ziagenu je 600 mg denne. Táto dávka sa môže podávať buď ako 300 mg (jedna tableta) dvakrát denne, alebo ako 600 mg (dve tablety) jedenkrát denne (pozri časti 4.4 a 5.1).

Deti (s telesnou hmotnosťou nižšou ako 25 kg):

Pri tabletách Ziagenu sa odporúča dávkovanie podľa skupín založených na telesnej hmotnosti.

*Deti s telesnou hmotnosťou  $\geq 20$  kg až  $< 25$  kg:* Odporúčaná dávka je 450 mg denne. Táto dávka sa môže podávať buď ako 150 mg (jedna polovica tablety) užívaných ráno a 300 mg (jedna celá tableta) užívaných večer, alebo ako 450 mg (jeden a pol tablety) užívaných jedenkrát denne.

*Deti s telesnou hmotnosťou 14 až  $< 20$  kg:* Odporúčaná dávka je 300 mg denne. Táto dávka sa môže podávať buď ako 150 mg (jedna polovica tablety) dvakrát denne, alebo ako 300 mg (jedna celá tableta) jedenkrát denne.

*Deti mladšie ako tri mesiace:* klinické skúsenosti u detí mladších ako tri mesiace sú obmedzené a nepostačujú na navrhnutie špecifických dávkovacích odporúčaní (pozri časť 5.2).

Pacienti, ktorí prechádzajú zo schémy s dávkou podávanou dvakrát denne na schému s dávkou podávanou jedenkrát denne, majú užiť dávku odporúčanú jedenkrát denne (ako je opísané vyššie) približne 12 hodín po poslednej dávke podávanej dvakrát denne a potom pokračovať v užívaní odporúčanej dávky jedenkrát denne (ako je opísané vyššie) približne každých 24 hodín. Pri zmene späť na schému s dávkou podávanou dvakrát denne majú pacienti užiť dávku odporúčanú dvakrát denne približne 24 hodín po poslednej dávke podávanej jedenkrát denne.

#### Zvláštne skupiny pacientov

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s renálnou dysfunkciou nie je potrebná žiadna úprava dávkovania Ziagenu. Ziagen sa však neodporúča pre pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

Abakavir sa metabolizuje predovšetkým v pečeni. U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (skóre 5 - 6 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) nie je možné dať definitívne odporúčanie týkajúce sa dávky. O pacientoch so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje, a preto sa používanie abakaviru neodporúča, pokiaľ to nie je považované za nevyhnutné. Ak sa abakavir používa u pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene, je potrebné pozorné sledovanie zahŕňajúce sledovanie plazmatických hladín abakaviru, ak je to možné (pozri časti 4.4 a 5.2).

##### *Starší pacienti*

V súčasnosti nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje o pacientoch starších ako 65 rokov.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na abakavir alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Pozri časti 4.4 a 4.8.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Reakcie z precitlivenosti (pozri tiež časť 4.8)

Abakavir je spájaný s rizikom reakcií z precitlivenosti (hypersensitivity reactions, HSR) (pozri časť 4.8) charakterizovaných horúčkou a/alebo vyrážkou s ďalšími príznakmi svedčiacimi o multiorgánovom postihnutí. HSR sa pozorovali pri abakavire, pričom niektoré z nich boli život ohrozujúce a v zriedkavých prípadoch smrteľné, keď sa náležitým spôsobom neliečili.

Riziko výskytu HSR na abakavir je vysoké u pacientov, ktorí majú pozitívny výsledok vyšetrenia na prítomnosť alely HLA-B\*5701. HSR na abakavir však boli hlásené s nízkou frekvenciou aj u pacientov, ktorí nie sú nosičmi tejto alely.

Preto sa musí dodržiavať nasledujúce:

- Pred začiatkom liečby sa musí vždy zdokumentovať stav HLA-B\*5701.
- Liečba Ziagenom sa nikdy nesmie začať u pacientov s pozitívnym stavom HLA-B\*5701, ani u pacientov s negatívnym stavom HLA-B\*5701, ktorí mali suspektnú HSR na abakavir počas predchádzajúcej liečby obsahujúcej abakavir (napr. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- Ak je podozrenie na HSR, **liečba Ziagenom sa musí bezodkladne ukončiť**, dokonca aj pri neprítomnosti alely HLA-B\*5701. Oddialenie ukončenia liečby Ziagenom po vzniku precitlivenosti môže mať za následok život ohrozujúcu reakciu.
- Po ukončení liečby Ziagenom z dôvodu suspektnej HSR sa **liečba Ziagenom alebo akýmkoľvek iným liekom obsahujúcim abakavir** (napr. Kivexa, Trizivir, Triumeq) **už nikdy nesmie opätovne začať**.
- Opätovné začatie liečby liekmi obsahujúcimi abakavir po suspektnej HSR na abakavir môže mať za následok rýchly návrat príznakov v priebehu niekoľkých hodín. HSR je pri opakovanom výskyte zvyčajne závažnejšia ako pri prvom objavení sa a môže zahŕňať život ohrozujúcu hypotenziu a smrť.
- Aby sa u pacientov, u ktorých sa vyskytla suspektná HSR, predišlo opätovnému začatiu liečby abakavirom, treba im dať pokyn, aby zvyšné tablety Ziagenu vrátili do lekárne.

### Klinický popis HSR na abakavir

HSR na abakavir bola dobre charakterizovaná počas klinických štúdií a počas sledovania po uvedení lieku na trh. Príznaky sa zvyčajne objavili v priebehu prvých šiestich týždňov (medián času do ich vzniku bol 11 dní) od začiatku liečby abakavirom, **aj keď tieto reakcie sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas liečby**.

Takmer všetky HSR na abakavir zahŕňajú horúčku a/alebo vyrážku. Ďalšie prejavy a príznaky, ktoré sa pozorovali ako súčasť HSR na abakavir, sú podrobne popísané v časti 4.8 (Popis vybraných nežiaducich reakcií) a zahŕňajú respiračné a gastrointestinálne príznaky. Je dôležité poznamenať, že takéto príznaky **môžu viesť k chybnjej diagnóze, pri ktorej sa HSR považuje za respiračné ochorenie (pneumóniu, bronchitídu, faryngitídu) alebo gastroenteritídu**.

Príznaky súvisiace s HSR sa pri pokračujúcej liečbe zhoršujú a môžu byť život ohrozujúce. Po ukončení liečby abakavirom tieto príznaky zvyčajne odznejú.

U pacientov, ktorí ukončili liečbu abakavirom z iných dôvodov ako sú príznaky HSR, sa tiež zriedkavo vyskytli život ohrozujúce reakcie v priebehu niekoľkých hodín po opätovnom začatí liečby abakavirom (pozri časť 4.8 Popis vybraných nežiaducich reakcií). U takýchto pacientov sa musí opätovná liečba abakavirom začať v prostredí, v ktorom je okamžite k dispozícii lekárska pomoc.

### Mitochondriálna dysfunkcia po expozícii *in utero*

Nukleoz(t)idové analógy môžu spôsobovať rôznu stupeň ovplyvnenia mitochondriálnej funkcie, čo sa najviac prejavuje so stavudínom, didanozínom a zidovudínom. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne. Tieto hlásenia sa týkali prevažne liečebných režimov obsahujúcich zidovudín. Hlavné zaznamenané nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia) a metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto účinky boli často prechodné. Zriedkavo boli zaznamenané neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, konvulzia, abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú tieto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Tieto zistenia sa majú vziať do úvahy pre každé dieťa vystavené nukleoz(t)idovým analógom *in utero*, u ktorých sa vyskytnú závažné klinické nálezy neznámej etiológie, a to hlavne neurologické nálezy. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné národné odporúčania pre použitie antiretrovirusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

### Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovirusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

### Pankreatitída

Hlásená bola pankreatitída, ale príčinná súvislosť s liečbou abakavirom nie je istá.

### Trojité nukleozidové terapie

U pacientov s vysokou vírusovou záťažou (> 100 000 kópií/ml) si voľba trojkombinovanej terapie abakavirom, lamivudínom a zidovudínom vyžaduje špeciálne zváženie (pozri časť 5.1).

Bola hlásená vysoká miera virologického zlyhania a objavenie sa rezistencie v skorom štádiu, keď sa abakavir kombinoval s tenofovir disoproxil fumarátom a lamivudínom v dávkovacej schéme jedenkrát denne.

### Ochorenie pečene

Bezpečnosť a účinnosť Ziagenu nebola stanovená u pacientov s významnými základnými poruchami pečene. Ziagen sa neodporúča používať u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti s existujúcou dysfunkciou pečene, vrátane chronickej aktívnej hepatitídy, majú počas kombinovanej antiretrovirusovej terapie zvýšenú frekvenciu abnormalít funkcie pečene a mali by sa monitorovať v súlade so štandardným postupom. V prípade, že u takýchto pacientov existujú dôkazy o zhoršovaní ochorenia pečene, sa musí zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

### Pacienti súbežne chronicky infikovaní vírusom hepatitídy B alebo C

U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C a liečených kombinovanou antiretrovirusovou terapiou existuje zvýšené riziko ťažkých a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich reakcií. V prípade súčasnej protivírusovej liečby hepatitídy B alebo C sa, prosím, riadte aj príslušnými informáciami pre tieto lieky.

## Ochorenie obličiek

Ziagen by sa nemal podávať pacientom v konečnom štádiu ochorenia obličiek. (pozri časť 5.2).

## Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po zahájení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis carinii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba. V kontexte imunitnej reaktívácie bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (akou je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

## Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou CART. Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

## Oportúnne infekcie

U pacientov liečených Ziagenom alebo inou antiretrovírusovou liečbou sa môžu i naďalej objavovať oportúnne infekcie a iné komplikácie HIV infekcie. Preto by pacienti mali ostať pod prísny lekárskym dohľadom lekára skúseného v liečení týchto ochorení súvisiacich s HIV.

## Kardiovaskulárne udalosti

Hoci dostupné údaje z klinických a observačných štúdií s abakavirom vykazujú nekonzistentné výsledky, niekoľko štúdií naznačuje zvýšené riziko kardiovaskulárnych udalostí (najmä infarkt myokardu) u pacientov liečených abakavirom. Preto sa pri predpisovaní Ziagenu majú urobiť kroky na minimalizáciu všetkých modifikovateľných rizikových faktorov (napr. fajčenie, hypertenzia a hyperlipidémia).

Okrem toho sa majú zvážiť alternatívne možnosti liečby k liečebnému režimu obsahujúcemu abakavir v liečbe pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Abakavir má nízky potenciál pre liekové interakcie sprostredkované cytochrómom P450.

*In vitro* štúdie preukázali, že abakavir má potenciál inhibovať enzým 1A1 (CYP1A1) cytochrómu P450. Cytochróm P450 nemá hlavnú úlohu v metabolizme abakaviru a abakavir vykazuje obmedzený potenciál inhibovať metabolizmus sprostredkovaný enzýmom CYP3A4. *In vitro* bolo tiež dokázané, že abakavir v klinicky relevantných koncentráciách neinhibuje enzým CYP2C9 ani enzým CYP2D6. Indukcia pečeneového metabolizmu nebola v klinických skúškach pozorovaná. Vzhľadom na tieto skutočnosti je potenciál pre liekové interakcie s antiretrovírusovými inhibítormi proteázy (PIs) a inými liečivami metabolizovanými hlavnými enzýmami cytochrómu P450 nízky. Klinické štúdie dokázali, že medzi abakavirom, zidovudínom a lamivudínom nedochádza ku klinicky významným interakciám.

Silné induktory enzýmov ako sú napr. rifampicín, fenobarbital a fenytoín môžu prostredníctvom svojho pôsobenia na UDP - glukuronyltransferázy mierne znižovať plazmatické koncentrácie abakaviru.

*Etanol*: Metabolizmus abakaviru sa mení v prítomnosti etanolu, ktorá vedie k zvýšeniu AUC abakaviru asi o 41 %. Tieto zistenia sa nepovažujú za klinicky významné. Abakavir nemá žiadny účinok na metabolizmus etanolu.

*Metadón*: Vo farmakokinetickej štúdie bolo pri podávaní 600 mg abakaviru dvakrát denne súčasne s metadónom pozorované 35 % zníženie v  $C_{max}$  abakaviru a 1-hodinové predĺženie v jeho  $t_{max}$ , ale AUC sa nezmenila. Zmeny vo farmakokinetike abakaviru sa nepovažujú za klinicky relevantné. V tejto štúdiu abakavir zvýšil priemerný systémový klírens metadónu o 22 %. Indukcia enzýmov metabolizujúcich liečivá nemôže byť preto vylúčená. U pacientov, ktorí sú liečení metadónom a abakavirom, musí byť sledovaný výskyt abstinenčných symptómov, ktoré svedčia o nedostatočnom dávkovaní, keďže príležitostne môže byť potrebná nová titrácia dávky metadónu.

*Retinoidy*: Retinoidné zlúčeniny sú eliminované alkoholdehydrogenázou. Interakcie s abakavirom sú možné, ale neboli študované.

*Riociguát*: Abakavir inhibuje *in vitro* CYP1A1. Súbežné podanie jednorazovej dávky riociguátu (0,5 mg) pacientom s HIV, ktorí dostávali kombináciu abakaviru/dolutegraviru/lamivudínu (600 mg/50 mg/300 mg jedenkrát denne), viedlo približne k trojnásobne vyššej hodnote  $AUC_{(0-\infty)}$  riociguátu pri porovnaní s historickými hodnotami  $AUC_{(0-\infty)}$  riociguátu hlásenými u zdravých osôb. Môže byť potrebné znížiť dávku riociguátu. Odporúčania na dávkovanie nájdete v preskripčných informáciách o riociguáte.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Pri rozhodovaní o použití antiretrovírotík na liečbu infekcie HIV u gravidných žien a následne na zníženie rizika vertikálneho prenosu HIV na novorodenca sa spravidla majú vziať do úvahy údaje získané u zvierat, ako aj klinické skúsenosti u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali toxicitu pre vyvíjajúce sa embryo a plod u potkanov, ale nie u králikov (pozri časť 5.3). Preukázalo sa, že abakavir je karcinogénny u zvieracích modelov (pozri časť 5.3). Klinický význam týchto údajov pre ľudí nie je známy. U ľudí bol dokázaný prestup abakaviru a/alebo jeho metabolitov placentou.

Údaje získané u gravidných žien týkajúce sa viac ako 800 ukončených gravidít po expozícii liečivu v prvom trimestri a viac ako 1 000 ukončených gravidít po expozícii liečivu v druhom a treťom trimestri nepoukazujú na malformácie a fetálnu/neonatálnu toxicitu abakaviru. Na základe týchto údajov je riziko malformácií u ľudí nepravdepodobné.

### Mitochondriálna dysfunkcia

*In vitro* a *in vivo* sa dokázalo, že nukleozidové a nukleotidové analógy spôsobujú rôzny stupeň mitochondriálneho poškodenia. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne (pozri časť 4.4).

### Dojčenie

Abakavir a jeho metabolity sa vylučujú do mlieka samíc potkanov. Abakavir sa vylučuje aj do ľudského mlieka. O bezpečnosti podávania abakaviru deťom mladším ako 3 mesiace nie sú žiadne údaje. Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

### Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali, že abakavir nemá žiaden účinok na fertilitu (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

Pri mnohých hlásených nežiaducich reakciách nie je jasné, či súvisia so Ziagenom, so širokým okruhom liekov používaných v liečbe HIV infekcie, alebo či sú dôsledkom základného chorobného procesu.

Mnohé z nežiaducich reakcií uvedených nižšie sa vyskytujú často (nauzea, vracanie, hnačka, horúčka, letargia, vyrážka) u pacientov s precitlivosťou na abakavir. Preto sa u pacientov s ktorýmkoľvek z týchto príznakov má starostlivo vyhodnotiť prítomnosť tejto precitlivosti (pozri časť 4.4). V prípadoch, v ktorých sa nedala vylúčiť precitlivosť na abakavir, bol veľmi zriedkavo hlásený multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza. V takýchto prípadoch sa má liečba liekmi obsahujúcimi abakavir natrvalo ukončiť.

Mnohé z nežiaducich účinkov nelimitovali liečbu. Pri ich klasifikácii sa použilo nasledujúce pravidlo: veľmi časté (> 1/10), časté (> 1/100 až < 1/10), menej časté (> 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (> 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000).

### Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: anorexia

Veľmi zriedkavé: laktátová acidóza

### Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy

### Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: nauzea, vracanie, hnačka

Zriedkavé: pankreatitída

### Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: exantém (bez systémových symptómov)

Veľmi zriedkavé: multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza

### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: horúčka, letargia, únava.



Popis niektorých vybraných nežiaducich reakcií

#### Precitlivosť na abakavir

Prejavy a príznaky tejto HSR sú popísané nižšie. Identifikované boli buď v klinických štúdiách, alebo v rámci sledovania po uvedení lieku na trh. Tie, ktoré boli hlásené **aspoň u 10 %** pacientov s reakciou z precitlivenosti, sú uvedené tučným písmom.

Takmer u všetkých pacientov, u ktorých vznikne reakcia z precitlivenosti, sa ako súčasť syndrómu objaví horúčka a/alebo vyrážka (zvyčajne makulopapulózna alebo urtikariálna), vyskytli sa však aj reakcie, ktoré boli bez vyrážky alebo horúčky. Ďalšie kľúčové príznaky zahŕňajú gastrointestinálne, respiračné alebo konštitučné príznaky, ako napríklad letargiu a malátnosť.

<i>Koža</i>	<b>Vyrážka</b> (zvyčajne makulopapulózna alebo urtikariálna)
<i>Gastrointestinálny trakt</i>	<b>Nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha</b> , ulcerácie v ústnej dutine
<i>Dýchacia sústava</i>	<b>Dyspnoe, kašeľ</b> , bolesť hrdla, syndróm respiračnej tiesne dospelých, zlyhanie dýchania
<i>Rôzne</i>	<b>Horúčka, letargia, malátnosť</b> , edém, lymfadenopatia, hypotenzia, konjunktivitída, anafylaxia
<i>Nervový systém/Psychika</i>	<b>Bolesť hlavy</b> , parestézia
<i>Krv a lymfatický systém</i>	Lymfopénia
<i>Pečeň/pankreas</i>	<b>Zvýšené hodnoty funkčných vyšetrení pečene</b> , hepatitída, zlyhanie pečene
<i>Kostrová a svalová sústava</i>	<b>Myalgia</b> , zriedkavo myolýza, artralgia, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy
<i>Obličky a močové cesty</i>	Zvýšená hladina kreatinínu, zlyhanie obličiek

Príznaky súvisiace s touto HSR sa pri pokračujúcej liečbe zhoršujú a môžu byť život ohrozujúce a v zriedkavých prípadoch boli smrteľné.

Opätovné začatie liečby abakavirom po HSR na abakavir má za následok rýchly návrat príznakov v priebehu niekoľkých hodín. HSR je pri opakovanom výskyte zvyčajne závažnejšia ako pri prvom objavení sa a môže zahŕňať život ohrozujúcu hypotenziu a smrť. Podobné reakcie sa po opätovnom začatí liečby abakavirom občas vyskytli aj u pacientov, ktorí mali pred pozastavením liečby abakavirom iba jeden kľúčový príznak precitlivenosti (pozri vyššie); a vo veľmi zriedkavých prípadoch sa po opätovnom začatí liečby abakavirom pozorovali aj u pacientov, ktorí predtým nemali žiadne príznaky HSR (t.j. u pacientov, o ktorých sa predtým usúdilo, že tolerujú abakavir).

#### *Metabolické parametre*

Počas antiretrovirusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

#### *Syndróm imunitnej reaktívácie*

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase zahájenia kombinovanej antiretrovirusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. V kontexte imunitnej reaktívácie bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (akou je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

### *Osteonekróza*

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou CART. Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

### Zmeny v laboratórnych biochemických vyšetreniach

V kontrolovaných klinických štúdiách boli laboratórne abnormality súvisiace so Ziagenom menej časté a medzi pacientmi liečenými Ziagenom a kontrolnou skupinou neboli pozorované žiadne rozdiely v ich výskyte.

### Pediatrická populácia

Do štúdie ARROW (COL105677) bolo zaradených 1 206 HIV-infikovaných pediatrických pacientov vo veku od 3 mesiacov do 17 rokov, z ktorých 669 pacientov užívalo abakavir a lamivudín buď jedenkrát, alebo dvakrát denne (pozri časť 5.1). U pediatrických osôb, ktorým bola dávka podávaná buď jedenkrát, alebo dvakrát denne, sa nezistili žiadne ďalšie problémy súvisiace s bezpečnosťou v porovnaní s dospelými.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

V klinických štúdiách boli pacientom podávané jednorazové dávky až do 1 200 mg a denné dávky až do 1 800 mg Ziagenu. Neboli hlásené žiadne ďalšie nežiaduce reakcie, okrem tých, ktoré boli hlásené pri obvyklých dávkach. Účinky vyšších dávok nie sú známe. V prípade predávkovania je potrebné pacienta sledovať so zameraním sa na známky toxicity (pozri časť 4.8) a podľa potreby použiť bežné podporné opatrenia. Možnosť eliminácie abakaviru hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou nie je známa.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy, ATC kód : J05AF06.

### Mechanizmus účinku

Abakavir je nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (NRTI). Je to silný selektívny inhibítor HIV-1 a HIV-2. Abakavir je intracelulárne metabolizovaný na aktívnu látku, karbovir 5'-trifosfát (TP). *In vitro* štúdie dokázali, že spôsob jeho účinku vo vzťahu k HIV je inhibícia HIV-vírusového enzýmu reverznej transkriptázy, čo je dej, ktorý vedie k ukončeniu reťazca a prerušeniu cyklu replikácie vírusu. Antivírusová aktivita abakaviru v bunkovej kultúre nebola antagonizovaná, keď sa podával v kombinácii s nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy (NRTI) didanozínom, emtricitabínom, lamivudínom, stavudínom, tenofovirom alebo zidovudínom, s nenukleozidovým inhibítorom reverznej transkriptázy (NNRTI) nevirapínom alebo s inhibítorom proteázy (PI) amprenavirom.

## Rezistencia

### Rezistencia *in vitro*

*In vitro* boli vyselektované izoláty HIV-1 rezistentné na abakavir, ktoré sa vyznačujú špecifickými genotypovými zmenami v oblasti kodónov reverznej transkriptázy (RT) (kodóny M184V, K65R, L74V a Y115F). Rezistencia vírusov sa *in vitro* vyvíja relatívne pomaly, lebo klinicky významné zvýšenie EC<sub>50</sub> oproti divokým kmeňom vyžaduje viacnásobné mutácie.

### Rezistencia *in vivo* (doteraz neliečení pacienti)

Izoláty od väčšiny pacientov, u ktorých došlo k virologickému zlyhaniu pri režime obsahujúcom abakavir v pivotných klinických štúdiách, nevykazovali žiadne zmeny spojené s NRTI od východiskového stavu (45 %), alebo vykazovali len selekciu M184V alebo M184I (45 %). Celková frekvencia selekcie pre M184V alebo M184I bola vysoká (54 %) a menej častá bola selekcia L74V (5 %), K65R (1 %) a Y115F (1 %). Zistilo sa, že zahrnutie zidovudínu do režimu znižuje frekvenciu selekcie L74V a K65R za prítomnosti abakaviru (so zidovudínom: 0/40, bez zidovudínu: 15/192, 8 %).

Liečba	Abakavir + Combivir <sup>1</sup>	Abakavir + lamivudín + NNRTI	Abakavir + lamivudín + PI (alebo PI/ritonavir)	Celkovo
Počet jedincov	282	1094	909	2285
Počet virologických zlyhaní	43	90	158	291
Počet genotypov počas liečby	40 (100 %)	51 (100 %) <sup>2</sup>	141 (100 %)	232 (100 %)
K65R	0	1 (2 %)	2 (1 %)	3 (1 %)
L74V	0	9 (18 %)	3 (2 %)	12 (5 %)
Y115F	0	2 (4 %)	0	2 (1 %)
M184V/I	34 (85 %)	22 (43 %)	70 (50 %)	126 (54 %)
TAMs <sup>3</sup>	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1. Combivir je kombinácia fixnej dávky lamivudínu a zidovudínu
2. Zahŕňa tri nevirlogické zlyhania a štyri nepotvrdené virologické zlyhania.
3. Počet jedincov s  $\geq 1$  mutáciou súvisiacou s tymidínovými analógmi (TAM).

TAMs môžu byť vyselektované, keď sú tymidínové analógy spojené s abakavirom. V metaanalýze šiestich klinických štúdií neboli TAMs vyselektované režimami obsahujúcimi abakavir bez zidovudínu (0/127), ale boli vyselektované režimami obsahujúcimi abakavir a tymidínový analóg zidovudín (22/86, 26 %).

### Rezistencia *in vivo* (pacienti, ktorí mali skúsenosti s liečbou)

Klinicky významné zníženie citlivosti na abakavir bolo dokázané u klinických izolátov od pacientov s nekontrolovanou vírusovou replikáciou, ktorí boli predliečení inými nukleozidovými inhibítormi a sú na ne rezistentní. V metaanalýze piatich klinických štúdií, v ktorých sa abakavir pridával na zintenzívnenie liečby, zo 166 jedincov 123 (74 %) malo M184V/I, 50 (30 %) malo T215Y/F, 45 (27 %) malo M41L, 30 (18 %) malo K70R a 25 (15 %) malo D67N. K65R nebola prítomná a L74V a Y115F boli menej časté ( $\leq 3$  %). Modelovanie pomocou logistickej regresie zamerané na prediktívnu hodnotu pre genotyp (upravenú podľa východiskovej plazmatickej HIV-1 RNA [vRNA], počtu CD4+ buniek, počtu a trvania predošlých antiretrovírusových terapií) ukázalo, že prítomnosť 3 alebo viacerých mutácií súvisiacich s rezistenciou na NRTI bola spojená so zníženou odpoveďou v 4. týždni

( $p=0,015$ ) alebo 4 alebo viacerých mutácií v mediánovom 24. týždni ( $p\leq 0,012$ ). Okrem toho, vnesenie komplexu do kodónu 69 alebo mutácia Q151M, zvyčajne prítomná v kombinácii s A62V, V75I, F77L a F116Y, spôsobuje vysoko-úrovňovú rezistenciu na abakavir.

Východisková mutácia v reverznej transkriptáze	4. týždeň (n = 166)		
	n	Priemerná zmena vRNA ( $\log_{10}$ kópií/ml)	Percento s < 400 kópií/ml vRNA
Žiadna	15	-0,96	40 %
Len M184V	75	-0,74	64 %
Akokoľvek jedna mutácia súvisiaca s NRTI	82	-0,72	65 %
Akokoľvek dve mutácie súvisiace s NRTI	22	-0,82	32 %
Akokoľvek tri mutácie súvisiace s NRTI	19	-0,30	5 %
Štyri alebo viac mutácií súvisiacich s NRTI	28	-0,07	11 %

#### *Fenotypová rezistencia a skrížená rezistencia*

Fenotypová rezistencia na abakavir vyžaduje M184V s aspoň jednou ďalšou abakavirom vyselektovanou mutáciou, alebo M184I s viacerými TAMs. Fenotypová skrížená rezistencia na iné NRTIs len s mutáciou M184V alebo M184I je obmedzená. Zidovudín, didanozín, stavudín a tenofovir si uchovávajú svoje antiretrovírusové účinky proti takýmto variantom HIV-1. Prítomnosť M184V s K65R vyvoláva skríženú rezistenciu medzi abakavirom, tenofovirom, didanozínom a lamivudínom a M184V s L74V vyvoláva skríženú rezistenciu medzi abakavirom, didanozínom a lamivudínom. Prítomnosť M184V s Y115F vyvoláva skríženú rezistenciu medzi abakavirom a lamivudínom. Náležité používanie abakaviru sa môže riadiť pomocou v súčasnosti odporúčaných algoritmov rezistencie.

Skrížená rezistencia medzi abakavirom a antiretrovírotikami z iných tried (napr. PIs alebo NNRTIs) je nepravdepodobná.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prínos Ziagenu dokazujú hlavne výsledky štúdií uskutočnených u dospelých pacientov doteraz neliečených antiretrovírotikami s použitím dávkovacej schémy Ziagenu 300 mg dvakrát denne v kombinácii so zidovudínom a lamivudínom.

*Podávanie dvakrát denne (300 mg):*

- *Doteraz neliečení dospelí*

U dospelých, ktorí boli liečení abakavirom v kombinácii s lamivudínom a zidovudínom bol podiel pacientov s nedetegovateľnou vírusovou záťažou ( $< 400$  kópií/ml) približne 70 % (analýza všetkých randomizovaných subjektov, (intention to treat, ITT) po 48 týždňoch) so zodpovedajúcim vzostupom počtu CD4 buniek.

Jedna randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia u dospelých porovnávala kombináciu abakaviru, lamivudínu a zidovudínu s kombináciou indinaviru, lamivudínu a zidovudínu. Z dôvodu vysokého podielu predčasného ukončenia účasti v štúdiu (do 48. týždňa ukončilo randomizovanú liečbu 42 % pacientov) nie je možné vyvodit' definitívny záver týkajúci sa ekvivalencie medzi terapeutickými režimami ku 48. týždňu. Hoci medzi režimami obsahujúcimi abakavir a indinavir bol pozorovaný podobný protivírusový účinok, pokiaľ ide o podiel pacientov s nedetegovateľnou vírusovou záťažou ( $\leq 400$  kópií/ml; pri analýze ITT 47 % pacientov pridelených k liečbe kombináciou obsahujúcou abakavir oproti 49 % pacientov liečených kombináciou obsahujúcou indinavir; pri analýze skutočne odliečených subjektov (as treated, AT) 86 % pacientov liečených kombináciou obsahujúcou abakavir oproti 94 % pacientov liečených kombináciou obsahujúcou indinavir, výsledky favorizovali kombináciu s indinavirom, obzvlášť v subpopulácii pacientov s vysokou vírusovou záťažou (s bazálnou hodnotou  $> 100\,000$  kópií/ml); pri analýze ITT 46 % pacientov pridelených k liečbe kombináciou obsahujúcou abakavir oproti 55 % pacientov pridelených k liečbe kombináciou obsahujúcou indinavir; pri analýze AT 84 % pacientov liečených kombináciou abakavir oproti 93 % liečených kombináciou obsahujúcou indinavir).

V multicentrickej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdiu (CNA30024) boli 654 HIV-infikovaní pacienti doteraz neliečení antiretrovirotikami randomizovaní, aby užívali buď abakavir 300 mg dvakrát denne, alebo zidovudín 300 mg dvakrát denne, oba v kombinácii s lamivudínom 150 mg dvakrát denne a efavirenzom 600 mg jedenkrát denne. Dĺžka trvania dvojito zaslepenej liečby bola najmenej 48 týždňov. V populácii pre analýzu všetkých randomizovaných subjektov (ITT) dosiahlo virologickú odpoveď plazmatickej HIV-1 RNA  $\leq 50$  kópií/ml do 48. týždňa 70 % pacientov v skupine s abakavirom oproti 69 % v skupine so zidovudínom (bodový odhad pre rozdiel liečby: 0,8, 95 % CI -6,3, 7,9). V analýze skutočne odliečených subjektov (AT) bol rozdiel medzi oboma liečebnými skupinami zreteľnejší (88 % pacientov v skupine s abakavirom oproti 95 % pacientov v skupine so zidovudínom (bodový odhad pre rozdiel liečby: -6,8, 95 % CI -11,8, -1,7). Obe analýzy však boli zlučiteľné so záverom o nie nižšej účinnosti medzi oboma liečebnými skupinami.

ACTG5095 bola randomizovaná (1:1:1), dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia vykonaná u 1147 HIV-infikovaných dospelých predtým neliečených antiretrovirotikami, porovnávajúca 3 režimy: zidovudín (ZDV), lamivudín (3TC), abakavir (ABC), efavirenz (EFV) oproti ZDV/3TC/EFV oproti ZDV/3TC/ABC. Po strednej dobe sledovania v trvaní 32 týždňov sa dokázalo, že trojitá terapia tromi nukleozidmi ZDV/3TC/ABC je virologicky menej účinná ako dve ďalšie skupiny bez ohľadu na bazálnu hodnotu vírusovej záťaže ( $<$  alebo  $> 100\,000$  kópií/ml), pričom u 26 % jedincov v skupine so ZDV/3TC/ABC, 16 % v skupine so ZDV/3TC/EFV a 13 % v skupine so 4 liečivami sa zistilo virologické zlyhanie (HIV RNA  $> 200$  kópií/ml). K 48. týždňu bol podiel jedincov s HIV RNA  $< 50$  kópií/ml 63 % v skupine so ZDV/3TC/ABC, 80 % v skupine so ZDV/3TC/EFV a 86 % v skupine so ZDV/3TC/ABC/EFV. Komisia monitorujúca údaje o bezpečnosti v tejto štúdiu v tomto čase zrušila skupinu so ZDV/3TC/ABC na základe vyššieho podielu pacientov s virologickým zlyhaním. Zvyšné skupiny pokračovali v zaslepenej fáze štúdie. Po strednej dobe sledovania v trvaní 144 týždňov sa u 25 % jedincov v skupine so ZDV/3TC/ABC/EFV a 26 % v skupine so ZDV/3TC/EFV zistilo virologické zlyhanie. Medzi dvoma skupinami nebol žiadny významný rozdiel v čase do prvého virologického zlyhania ( $p=0,73$ , log-rank test). V tejto štúdiu pridanie ABC k ZDV/3TC/EFV významne nezlepšilo účinnosť.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virologické zlyhanie (HIV RNA > 200 kópií/ml)	32 týždňov	26 %	16 %	13 %
	144 týždňov	-	26 %	25 %
Virologický úspech (k 48. týždňu HIV RNA < 50 kópií/ml)		63 %	80 %	86 %

- *Dospelí, ktorí mali skúsenosti s liečbou*

U dospelých vystaveným miernej antiretrovírusovej liečbe pridanie abakaviru do liečby ku kombinovanej antiretrovírusovej liečbe poskytlo mierne zlepšenie v znížení vírusovej záťaže (priemerná zmena 0,44 log<sub>10</sub> kópií/ml po 16 týždňoch).

U pacientov po intenzívnej predchádzajúcej terapii NRTI bol účinok abakaviru veľmi nízky. Stupeň prínosu abakaviru ako súčasť nového kombinovaného režimu závisí od povahy a trvaní predchádzajúcej liečby, ktorá mohla selektovať varianty HIV-1 so skríženou rezistenciou na abakavir.

*Podávanie jedenkrát denne (600 mg):*

- *Doteraz neliečení dospelí*

Dávkovaciu schému abakaviru jedenkrát denne podporuje 48-týždňová, multicentrická, dvojito zaslepená, kontrolovaná štúdia (CNA 30021) so 770 HIV-infikovanými pacientmi doteraz neliečenými antiretrovíroikami. Títo boli predovšetkým asymptomatickí HIV-infikovaní pacienti - štádium A podľa Centra pre kontrolu a prevenciu chorôb (CDC). Boli randomizovaní, aby užívali buď abakavir 600 mg jedenkrát denne, alebo 300 mg dvakrát denne, v kombinácii s efavirenzom jedenkrát denne a lamivudínom jedenkrát denne. Podobný klinický úspech (bodový odhad pre rozdiel liečby -1,7, 95 % CI -8,4, 4,9) bol pozorovaný u oboch režimov. Z týchto výsledkov je možné vyvodit' záver s 95% spoľahlivosťou, že skutočný rozdiel nie je väčší než 8,4 % v prospech dávkovacej schémy dvakrát denne. Tento potenciálny rozdiel je dostatočne malý na vyvodenie celkového záveru o nie nižšej účinnosti abakaviru jedenkrát denne oproti abakaviru dvakrát denne.

V liečebnej skupine s dávkovacou schémou jedenkrát denne aj v skupine s dávkovacou schémou dvakrát denne bol nízky, podobný celkový výskyt virologického zlyhania (vírusová záťaž > 50 kópií/ml) (10 % v skupine s dávkovacou schémou jedenkrát denne a 8 % v skupine s dávkovacou schémou dvakrát denne). V malej vzorke pre genotypovú analýzu bola tendencia k vyššej miere mutácií súvisiacich s NRTI u abakaviru v dávkovacej schéme jedenkrát denne oproti abakaviru v dávkovacej schéme dvakrát denne. Z dôvodu obmedzených údajov získaných z tejto štúdie nie je možné vyvodit' žiadny pevný záver. Dlhodobé údaje s abakavirom používaným v dávkovacej schéme jedenkrát denne (presahujúce 48 týždňov) sú v súčasnosti obmedzené.

- *Dospelí, ktorí mali skúsenosti s liečbou*

V štúdiu CAL30001 boli 182 pacienti po predchádzajúcej terapii s virologickým zlyhaním randomizovaní a po dobu 48 týždňov užívali buď fixnú kombináciu abakaviru/lamivudínu (FCD) jedenkrát denne, alebo abakavir 300 mg dvakrát denne plus lamivudín 300 mg jedenkrát denne, oba v kombinácii s tenofovirom a PI alebo NNRTI. Výsledky svedčia o tom, že v skupine s FCD nebola nižšia účinnosť ako v skupine s abakavirom užívaným dvakrát denne, a to na základe podobných znížení HIV-1 RNA meraných pomocou priemernej plochy pod krivkou mínus bazálne hodnoty (AAUCMB, -1,65 log<sub>10</sub> kópií/ml oproti -1,83 log<sub>10</sub> kópií/ml, 95 % CI -0,13, 0,38). V oboch skupinách (populácia ITT, t.j. všetci randomizovaní jedinci) boli podobné aj podiely s HIV-1 RNA < 50 kópií/ml (50 % oproti 47 %) a < 400 kópií/ml (54 % oproti 57 %). Tieto výsledky sa však musia interpretovať opatrne, pretože do tejto štúdie boli zaradení len pacienti po predchádzajúcej miernej antiretrovírusovej liečbe s nerovnováhou v bazálnej vírusovej záťaži medzi týmito skupinami.

V štúdiu ESS30008 boli 260 pacienti s virologickou supresiou na prvolíniovom liečebnom režime obsahujúcom abakavir 300 mg plus lamivudín 150 mg, oba podávané dvakrát denne a PI alebo NNRTI, randomizovaní, aby po dobu 48 týždňov pokračovali v tomto režime, alebo aby prešli na FDC abakaviru/lamivudínu plus PI alebo NNRTI. Výsledky svedčia o tom, že skupina s FDC bola spojená s podobným virologickým výsledkom (nie nižšej účinnosti) oproti skupine s abakavirom plus lamivudín, a to na základe podielov jedincov s HIV-1 RNA < 50 kópií/ml (90 % oproti 85 %, 95 % CI -2,7; 13,5).

*Doplňujúce informácie:*

Bezpečnosť a účinnosť Ziagenu v rôznych kombinovaných režimoch s viacerými liečivami (hlavne v kombinácii s nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy) ešte nie je úplne zhodnotená.

Abakavir preniká do mozgovomiechového moku (CSF) (pozri časť 5.2) a bolo dokázané, že znižuje hladiny HIV-1 RNA v CSF. Keď však bol abakavir podávaný pacientom s komplexom AIDS - demencia, neboli pozorované žiadne účinky na neuropsychologickú činnosť.

Pediatrická populácia:

V rámci randomizovanej, multicentrickej, kontrolovanej štúdie s HIV-infikovanými pediatrickými pacientmi sa uskutočnilo randomizované porovnanie schémy zahŕňajúcej jedenkrát denne vs. dvakrát denne podávanú dávku abakaviru a lamivudínu. Do štúdie ARROW (COL105677) bolo zaradených 1 206 pediatrických pacientov vo veku od 3 mesiacov do 17 rokov, ktorým sa podávala dávka stanovená podľa odporúčaní na dávkovanie podľa skupín založených na telesnej hmotnosti, ktoré sú uvedené v smerniciach pre liečbu vydaných Svetovou zdravotníckou organizáciou (Antiretrovírusová liečba HIV infekcie u dojčiat a detí, 2006). Po 36 týždňoch liečby s použitím schémy s dávkou abakaviru a lamivudínu podávanou dvakrát denne bolo 669 vhodných osôb randomizovaných tak, aby buď pokračovali v užívaní abakaviru a lamivudínu dvakrát denne, alebo prešli na užívanie abakaviru a lamivudínu jedenkrát denne počas aspoň 96 týždňov. Treba poznamenať, že z tejto štúdie neboli k dispozícii klinické údaje týkajúce sa detí mladších ako jeden rok. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke uvedenej nižšie:

**Virologická odpoveď na základe hladiny HIV-1 RNA v plazme nižšej ako 80 kópií/ml v 48. týždni a 96. týždni pri randomizácii na jedenkrát denne vs. dvakrát denne podávanú dávku abakaviru + lamivudínu v štúdiu ARROW (observačná analýza)**

	<b>Dvakrát denne N (%)</b>	<b>Jedenkrát denne N (%)</b>
<b>0. týždeň (po ≥ 36-týždňovej liečbe)</b>		
Hladina HIV-1 RNA v plazme < 80 kópií/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Rozdiel v riziku (jedenkrát denne vs. dvakrát denne)	-4,8 % (95 % IS -11,5 % až +1,9 %), p=0,16	
<b>48. týždeň</b>		
Hladina HIV-1 RNA v plazme < 80 kópií/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Rozdiel v riziku (jedenkrát denne vs. dvakrát denne)	-1,6 % (95 % IS -8,4 % až +5,2 %), p=0,65	
<b>96. týždeň</b>		
Hladina HIV-1 RNA v plazme < 80 kópií/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Rozdiel v riziku (jedenkrát denne vs. dvakrát denne)	-2,3 % (95 % IS -9,3 % až +4,7 %), p=0,52	

Preukázalo sa, že skupina, v ktorej sa dávka abakaviru + lamivudínu podávala jedenkrát denne, bola noninferiorna v porovnaní so skupinou, v ktorej sa dávka podávala dvakrát denne, čo sa zistilo podľa vopred stanovenej hranice noninferiority -12 %, a to v zmysle primárneho cieľového ukazovateľa, ktorým bolo dosiahnutie < 80 kópií/ml v 48. týždni ako aj v 96. týždni (sekundárny cieľový ukazovateľ), a v zmysle všetkých ďalších sledovaných prahových hodnôt (< 200 kópií/ml, < 400 kópií/ml, < 1 000 kópií/ml), ktoré ešte stále spadali pod uvedenú hranicu noninferiority. Pri overovaní výsledkov analýz podskupín z hľadiska heterogenosti jedenkrát vs. dvakrát denne podávanej dávky sa nepreukázal významný vplyv pohlavia, veku alebo vírusovej záťaže v čase randomizácie. Závbery podporili noninferioritu bez ohľadu na metódu analýzy.

V osobitnej štúdií porovnávajúcej odslepené podávanie kombinácií NRTI (so zaslepeným podávaním nefinaviru alebo bez neho) u detí malo väčšie percento detí liečených abakavirom a lamivudínom (71 %) alebo abakavirom a zidovudínom (60 %) hladinu HIV-1 RNA  $\leq$  400 kópií/ml po 48 týždňoch v porovnaní s deťmi, ktoré boli liečené lamivudínom a zidovudínom (47 %) [p=0,09, analýza ITT]. Podobne, väčšie percento detí liečených kombináciami obsahujúcimi abakavir malo hladinu HIV-1 RNA  $\leq$  50 kópií/ml po 48 týždňoch (53 %, 42 % a 28 %, p=0,07).

Vo farmakokinetickú štúdií (PENTA 15) prešli štyri osoby mladšie ako 12 mesiacov, u ktorých sa dosiahlo potlačenie replikácie vírusu, zo schémy s dávkou perorálneho roztoku abakaviru plus lamivudínu podávanou dvakrát denne na schému s dávkou podávanou jedenkrát denne. V 48. týždni mali tri osoby nedetegovateľnú vírusovú záťaž a jedna osoba mala hladinu HIV-RNA v plazme 900 kópií/ml. U týchto osôb sa nezistili žiadne obavy súvisiace s bezpečnosťou.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Abakavir sa po perorálnom podaní rýchlo a dobre vstrebáva. Absolútna biologická dostupnosť perorálne podaného abakaviru je asi 83 %. Priemerný čas ( $t_{max}$ ) do dosiahnutia maximálnych sérových koncentrácií abakaviru po perorálnom podaní je u liekovej formy tablet aspoň 1,5 hodiny a u liekovej formy roztoku aspoň 1,0 hodiny.

Pri terapeutických dávkach pri dávke 300 mg dvakrát denne je priemerné (CV)  $C_{max}$  a  $C_{min}$  abakaviru v ustálenom stave približne 3,00  $\mu\text{g/ml}$  (30 %) a 0,01  $\mu\text{g/ml}$  (99 %). Priemerná (CV) AUC pri dávkovacom intervale 12 hodín bola 6,02  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (29 %), rovnocenná dennej AUC v hodnote približne 12,0  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Hodnota  $C_{max}$  po podaní perorálneho roztoku je mierne vyššia ako po podaní tablet. Po podaní 600 mg tablety abakaviru bolo priemerné (CV)  $C_{max}$  približne 4,26  $\mu\text{g/ml}$  (28 %) a priemerná (CV)  $AUC_{\infty}$  bola 11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (21 %).

Potrava spomaľuje absorpciu a znižuje  $C_{max}$ , ale neovplyvňuje celkovú plazmatickú koncentráciu (AUC), preto možno Ziagen užívať s jedlom alebo nalačno.

Podanie rozdrvených tablet s malým množstvom polotuhého jedla alebo tekutiny zrejme neovplyvní farmaceutickú kvalitu, a preto pravdepodobne nezmení klinický účinok. Toto konštatovanie vychádza z fyzikálno-chemických a farmakokinetických údajov za predpokladu, že pacient rozdrví a prenesie 100 % tablety a ihneď ju požíje.

### Distribúcia

Po intravenóznom podaní je zdanlivý distribučný objem asi 0,8 l/kg, čo svedčí o tom, že abakavir voľne prestupuje do telesných tkanív.

Štúdie u pacientov infikovaných HIV ukázali, že abakavir dobre preniká do CSF, pričom pomer AUC v CSF a plazme je medzi 30 až 44 %. Pozorované hodnoty vrcholových plazmatických koncentrácií sú 9-krát vyššie než  $IC_{50}$  pre abakavir 0,08  $\mu\text{g/ml}$  alebo 0,26  $\mu\text{M}$ , keď sa abakavir podáva v dávke 600 mg dvakrát denne.



Štúdie väzby na plazmatické bielkoviny *in vitro* svedčia o tom, že abakavir sa viaže na ľudské plazmatické bielkoviny v terapeutických koncentráciách v malej až strednej miere (~49 %). To naznačuje malú pravdepodobnosť liekových interakcií mechanizmom vytiesňovania väzby na plazmatické bielkoviny.

### Biotransformácia

Abakavir sa metabolizuje primárne v pečeni, obličkami sa v nezmenenej forme vylučujú približne 2 % podanej dávky. Hlavnými cestami metabolizácie u človeka je metabolizácia alkoholdehydrogenázou, pri ktorej vzniká 5'-karboxylová kyselina a glukuronidácia, pri ktorej vzniká 5'-glukuronid, pričom tieto metabolity tvoria 66 % podanej dávky. Tieto metabolity sú vylúčené obličkami.

### Eliminácia

Priemerný polčas eliminácie abakaviru je asi 1,5 hodiny. Po opakovanom perorálnom podávaní 300 mg abakaviru dvakrát denne nedochádza k významnejšej kumulácii liečiva. Abakavir sa eliminuje hepatálnym metabolizmom a metabolity sa následne vylučujú predovšetkým močom. Metabolity a nezmenený abakavir tvoria v moči 83 % podanej dávky. Zvyšok sa vylučuje stolicou.

### Intracelulárna farmakokinetika

V štúdiu na 20 HIV-infikovaných pacientoch užívajúcich abakavir 300 mg dvakrát denne, len s jedinou 300 mg dávkou užitou pred 24-hodinovou dobou odberu vzoriek, bol geometrický priemerný terminálny intracelulárny polčas karboviru-TP v ustálenom stave 20,6 hodiny oproti geometrickému priemernému plazmatickému polčasu abakaviru v tejto štúdiu rovnajúcemu sa 2,6 hodiny. V štúdiu so skríženou terapiou u 27 HIV-infikovaných pacientov bola expozícia intracelulárnemu karboviru-TP vyššia pri abakavire 600 mg v režime jedenkrát denne ( $AUC_{24,ss} + 32\%$ ,  $C_{max24,ss} + 99\%$  a  $C_{trough} + 18\%$ ) oproti abakaviru 300 mg v režime dvakrát denne. Celkovo tieto údaje podporujú použitie abakaviru 600 mg jedenkrát denne v liečbe HIV-infikovaných pacientov. Účinnosť a bezpečnosť abakaviru podávaného jedenkrát denne bola okrem toho potvrdená v pivotnej klinickej štúdiu (CNA30021 - Pozri časť 5.1 Klinické skúsenosti).

### Zvláštne skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie pečene*

Abakavir sa metabolizuje predovšetkým v pečeni. Farmakokinetika abakaviru bola študovaná u pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (skóre 5 - 6 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie), ktorým bola podaná jednorazová 600 mg dávka; medián (rozmedzie) hodnoty AUC bol 24,1 (10,4 až 54,8) ug.h/ml. Výsledky ukazujú priemerný (90 % IS) 1,89-násobný [1,32; 2,70] vzostup AUC abakaviru a 1,58-násobné [1,22; 2,04] predĺženie polčasu eliminácie. U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene nie je možné stanoviť definitívne odporúčanie na redukciu dávky z dôvodu značnej variability expozície abakaviru.

Abakavir sa neodporúča používať u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene.

#### *Poruchou funkcie obličiek*

Abakavir sa metabolizuje predovšetkým v pečeni, pričom močom sa v nezmenenej forme vylučujú približne 2 % abakaviru. Farmakokinetika abakaviru u pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek je podobná ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Z tohto dôvodu nie je u pacientov s poruchou funkcie obličiek potrebná žiadna úprava dávkovania. Vzhľadom na obmedzené skúsenosti je potrebné vyvarovať sa podávaniu Ziagenu pacientom v konečnom štádiu ochorenia obličiek.

## Pediatrická populácia

Podľa klinických štúdií uskutočnených u detí sa abakavir rýchlo a dobre vstrebáva z liekovej formy perorálneho roztoku a z liekovej formy tabliet podávaných deťom. Preukázalo sa, že plazmatická expozícia abakaviru je rovnaká pri oboch liekových formách, keď sa podáva v rovnakej dávke. U detí, ktoré užívajú perorálny roztok abakaviru podľa odporúčanej dávkovacej schémy, sa dosahuje podobná plazmatická expozícia abakaviru ako u dospelých. U detí, ktoré užívajú perorálne tablety abakaviru podľa odporúčanej dávkovacej schémy, sa dosahuje vyššia plazmatická expozícia abakaviru ako u detí, ktoré užívajú perorálny roztok, pretože pri tabletovej liekovej forme sa podávajú vyššie dávky prepočítané na mg/kg.

Nie sú dostupné dostatočné údaje o bezpečnosti, ktoré by odporučili používanie Ziagenu u detí mladších ako tri mesiace. Obmedzené údaje, ktoré sú k dispozícii naznačujú, že dávka perorálneho roztoku 2 mg/kg u novorodencov mladších ako 30 dní zabezpečí podobnú alebo väčšiu AUC v porovnaní s dávkou perorálneho roztoku 8 mg/kg dávkou starším deťom.

Farmakokinetické údaje boli odvodené z 3 farmakokinetických štúdií (PENTA 13, PENTA 15 a farmakokinetická (FK) podštúdia štúdie ARROW), do ktorých boli zaradené deti mladšie ako 12 rokov. Údaje sú zobrazené v tabuľke uvedenej nižšie:

### Zhrnutie hodnôt $AUC_{(0-24)}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) abakaviru v plazme v rovnovážnom stave a štatistické porovnania perorálneho podávania jedenkrát denne a dvakrát denne naprieč štúdiami

Štúdia	Veková skupina	Abakavir 16 mg/kg dávka podávaná jedenkrát denne Geometrický priemer (95 % IS)	Abakavir 8 mg/kg dávka podávaná dvakrát denne Geometrický priemer (95 % IS)	Porovnanie jedenkrát vs. dvakrát denne podávanej dávky Pomer geometrických priemerov vypočítaných metódou najmenších štvorcov (GLS) (90 % IS)
FK podštúdia štúdie ARROW 1. časť	3 až 12 rokov (N=36)	15,3 (13,3 - 17,5)	15,6 (13,7 – 17,8)	0,98 (0,89; 1,08)
PENTA 13	2 až 12 rokov (N=14)	13,4 (11,8 - 15,2)	9,91 (8,3 – 11,9)	1,35 (1,19 – 1,54)
PENTA 15	3 až 36 mesiacov (N=18)	11,6 (9,89 - 13,5)	10,9 (8,9 – 13,2)	1,07 (0,92 – 1,23)

V štúdiu PENTA 15 bol geometrický priemer hodnoty  $AUC_{(0-24)}$  (95 % IS) abakaviru v plazme u štyroch osôb mladších ako 12 mesiacov, ktoré prešli zo schémy s dávkou podávanou dvakrát denne na schému s dávkou podávanou jedenkrát denne (pozri časť 5.1), 15,9 (8,86; 28,5)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  pri dávke podávanej jedenkrát denne a 12,7 (6,52; 24,6)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  pri dávke podávanej dvakrát denne.

### Starší pacienti

U pacientov starších ako 65 rokov nebola farmakokinetika abakaviru skúmaná.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Abakavir nebol mutagénny v testoch na baktériách, ale mutagénna aktivita bola pozorovaná *in vitro* v teste chromozómových aberácií v ľudských lymfocytoch, v teste lymfómových buniek myší a *in vivo* v mikronukleárnom teste. Tieto nálezy sa zhodujú so známou aktivitou ostatných nukleozidových analógov. Tieto výsledky svedčia o tom, že abakavir vo vysokých testovaných koncentráciách má slabý potenciál pre poškodenie chromozómov *in vivo* a aj *in vitro*.

Štúdie karcinogenity, v ktorých bol abakavir perorálne podávaný myšiam a potkanom, dokázali zvýšený výskyt zhubných a nezhubných nádorov. Zhubné nádory sa vyskytovali v predkožkovej žľaze samcov a v klitorisovej žľaze samíc u oboch druhov a u potkanov v štítnej žľaze samcov a v pečeni, močovom mechúri, lymfatických uzlinách a podkoží samíc.

Väčšina týchto nádorov sa vyskytla pri najvyššej dávke abakaviru 330 mg/kg/deň u myší a 600 mg/kg/deň u potkanov. Výnimkou bol nádor predkožkovej žľazy, ktorý sa vyskytol pri dávke 110 mg/kg/deň u myší. Systémová expozícia na úrovni, pri ktorej nemal abakavir žiadny účinok, bola u myší a potkanov 3- a 7-násobne vyššia ako bola systémová expozícia počas terapie u človeka. Zatiaľ čo karcinogénny potenciál u človeka nie je známy, tieto údaje naznačujú, že potenciálny klinický prínos prevažuje riziko karcinogenity u človeka.

V predklinických toxikologických štúdiách sa pri liečbe abakavirom zvyšovala hmotnosť pečene u potkanov a u opíc. Klinický význam týchto údajov nie je známy. Neexistujú žiadne dôkazy o hepatotoxicite abakaviru, ktorá by vyplývala z klinických štúdií. Navyše autoindukcia metabolizmu abakaviru alebo indukcia metabolizmu ostatných liečiv metabolizovaných pečeňou nebola u ľudí pozorovaná.

Po dvojročnom podávaní abakaviru bola v srdci myší a potkanov pozorovaná mierna degenerácia myokardu. Systémové expozície boli ekvivalentné 7- až 24-násobnej očakávanej systémovej expozícii u človeka. Klinická relevancia tohto zistenia nebola stanovená.

V reprodukčných toxikologických štúdiách bola pozorovaná embryonálna a fetálna toxicita u potkanov, nie však u králikov. Tieto zistenia zahŕňajú zníženú fetálnu telesnú hmotnosť, fetálny edém a nárast v zmenách/malformáciách skeletu, včasných intrauterinných úmrtí a mŕtvo narodených. Z titulu tejto embryofetálnej toxicity nie je možné vyvodit' záver o teratogénnom potenciále abakaviru.

Štúdia fertility u potkanov dokázala, že abakavir nemá žiadny vplyv na samčiu a samičiu fertilitu.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza  
Sodná soľ karboxymetylškrobu  
Magnéziumstearát  
Koloidný oxid kremičitý

#### Obal tablety

Triacetín  
Hypromelóza  
Oxid titaničitý  
Polysorbát 80  
Žltý oxid železitý

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blistre vybavené s detskou bezpečnostnou fóliou (polyvinylchlorido/hliník/papier) obsahujúce 60 tabliet.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/99/112/001

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 8. júla 1999

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. marca 2014

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZOV LIEKU

Ziagen 20 mg/ml perorálny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 20 mg abakaviru (vo forme sulfátu).

### Pomocné látky so známym účinkom

Sorbitol (E420) 340 mg/ml  
Metyl-parahydroxybenzoát (E218) 1,5 mg/ml  
Propyl-parahydroxybenzoát (E216) 0,18 mg/ml  
Propylénglykol (E1520) 50 mg/ml

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok.

Perorálny roztok je číry až slabo žltý, opaleskujúci vodný roztok, ktorého farba sa v priebehu času môže zmeniť na hnedú.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Ziagen je v indikovaný v antiretrovírusovej kombinovanej terapii na liečbu infekcie vyvolanej vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) u dospelých, dospievajúcich a detí (pozri časti 4.4 a 5.1).

Prínos Ziagenu dokazujú hlavne výsledky štúdií uskutočnených u dospelých pacientov doteraz neliečených antiretrovírotikami, ktorí boli na kombinovanej terapii s dávkovacou schémou dvakrát denne (pozri časť 5.1).

Pred začiatkom liečby abakavirom sa má vykonať vyšetrenie na nosičstvo alely HLA-B\*5701 u všetkých HIV-infikovaných pacientov, a to bez ohľadu na rasový pôvod (pozri časť 4.4). Abakavir sa nemá používať u pacientov, u ktorých je potvrdené nosičstvo alely HLA-B\*5701.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Ziagen majú predpisovať lekári, ktorí majú skúsenosti v liečení HIV infekcie.

Ziagen možno užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ziagen je tiež dostupný vo forme tabliet.

#### Dospelí, dospievajúci a deti (s telesnou hmotnosťou aspoň 25 kg):

Odporúčaná dávka Ziagenu je 600 mg denne (30 ml). Táto dávka sa môže podávať buď ako 300 mg (15 ml) dvakrát denne, alebo ako 600 mg (30 ml) jedenkrát denne (pozri časti 4.4 a 5.1).

#### Deti (s telesnou hmotnosťou nižšou ako 25 kg):

*Deti vo veku od jedného roka:* Odporúčaná dávka je 8 mg/kg dvakrát denne alebo 16 mg/kg jedenkrát denne do maximálnej celkovej dennej dávky 600 mg (30 ml).

*Deti vo veku od troch mesiacov do jedného roka:* Odporúčaná dávka je 8 mg/kg dvakrát denne. Ak schéma s dávkou podávanou dvakrát denne nie je realizovateľná, môže sa zvážiť schéma s dávkou podávanou jedenkrát denne (16 mg/kg/deň). Je potrebné vziať do úvahy, že množstvo údajov o schéme s dávkou podávanou jedenkrát denne je v tejto populácii veľmi obmedzené (pozri časti 5.1 a 5.2).

*Deti mladšie ako tri mesiace:* skúsenosti u detí mladších ako tri mesiace sú obmedzené (pozri časť 5.2).

Pacienti, ktorí prechádzajú zo schémy s dávkou podávanou dvakrát denne na schému s dávkou podávanou jedenkrát denne, majú užiť dávku odporúčanú jedenkrát denne (ako je opísané vyššie) približne 12 hodín po poslednej dávke podávanej dvakrát denne a potom pokračovať v užívaní odporúčanej dávky jedenkrát denne (ako je opísané vyššie) približne každých 24 hodín. Pri zmene späť na schému s dávkou podávanou dvakrát denne majú pacienti užiť dávku odporúčanú dvakrát denne približne 24 hodín po poslednej dávke podávanej jedenkrát denne.

#### Zvláštne skupiny pacientov

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s renálnou dysfunkciou nie je potrebná žiadna úprava dávkovania Ziagenu. Ziagen sa však neodporúča pre pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

Abakavir sa metabolizuje predovšetkým v pečeni. U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (skóre 5 - 6 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) nie je možné dať definitívne odporúčanie týkajúce sa dávky. O pacientoch so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje, a preto sa používanie abakaviru neodporúča, pokiaľ to nie je považované za nevyhnutné. Ak sa abakavir používa u pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene, je potrebné pozorné sledovanie zahŕňajúce sledovanie plazmatických hladín abakaviru, ak je to možné (pozri časti 4.4 a 5.2).

##### *Starší pacienti*

V súčasnosti nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje o pacientoch starších ako 65 rokov.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na abakavir alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Pozri časti 4.4 a 4.8.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

<u>Reakcie z precitlivosti (pozri tiež časť 4.8)</u>
--

Abakavir je spájaný s rizikom reakcií z precitlivenosti (hypersensitivity reactions, HSR) (pozri časť 4.8) charakterizovaných horúčkou a/alebo vyrážkou s ďalšími príznakmi svedčiacimi o multiorgánovom postihnutí. HSR sa pozorovali pri abakavire, pričom niektoré z nich boli život ohrozujúce a v zriedkavých prípadoch smrteľné, keď sa náležitým spôsobom neliečili.

Riziko výskytu HSR na abakavir je vysoké u pacientov, ktorí majú pozitívny výsledok vyšetrenia na prítomnosť alely HLA-B\*5701. HSR na abakavir však boli hlásené s nízkou frekvenciou aj u pacientov, ktorí nie sú nosičmi tejto alely.

Preto sa musí dodržiavať nasledujúce:

- Pred začiatkom liečby sa musí vždy zdokumentovať stav HLA-B\*5701.
- Liečba Ziagenom sa nikdy nesmie začať u pacientov s pozitívnym stavom HLA-B\*5701, ani u pacientov s negatívnym stavom HLA-B\*5701, ktorí mali suspektnú HSR na abakavir počas predchádzajúcej liečby obsahujúcej abakavir (napr. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- Ak je podozrenie na HSR, **liečba Ziagenom sa musí bezodkladne ukončiť**, dokonca aj pri neprítomnosti alely HLA-B\*5701. Oddialenie ukončenia liečby Ziagenom po vzniku precitlivenosti môže mať za následok život ohrozujúcu reakciu.
- Po ukončení liečby Ziagenom z dôvodu suspektnej HSR sa **liečba Ziagenom alebo akýmkoľvek iným liekom obsahujúcim abakavir** (napr. Kivexa, Trizivir, Triumeq) **už nikdy nesmie opätovne začať**.
- Opätovné začatie liečby liekmi obsahujúcimi abakavir po suspektnej HSR na abakavir môže mať za následok rýchly návrat príznakov v priebehu niekoľkých hodín. HSR je pri opakovanom výskyte zvyčajne závažnejšia ako pri prvom objavení sa a môže zahŕňať život ohrozujúcu hypotenziu a smrť.
- Aby sa u pacientov, u ktorých sa vyskytla suspektná HSR, predišlo opätovnému začatiu liečby abakavirom, treba im dať pokyn, aby zvyšný perorálny roztok Ziagen vrátili do lekárne.

#### Klinický popis HSR na abakavir

HSR na abakavir bola dobre charakterizovaná počas klinických štúdií a počas sledovania po uvedení lieku na trh. Príznaky sa zvyčajne objavili v priebehu prvých šiestich týždňov (medián času do ich vzniku bol 11 dní) od začiatku liečby abakavirom, **aj keď tieto reakcie sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas liečby**.

Takmer všetky HSR na abakavir zahŕňajú horúčku a/alebo vyrážku. Ďalšie prejavy a príznaky, ktoré sa pozorovali ako súčasť HSR na abakavir, sú podrobne popísané v časti 4.8 (Popis vybraných nežiaducich reakcií) a zahŕňajú respiračné a gastrointestinálne príznaky. Je dôležité poznamenať, že takéto príznaky **môžu viesť k chybnjej diagnóze, pri ktorej sa HSR považuje za respiračné ochorenie (pneumóniu, bronchitídu, faryngitídu) alebo gastroenteritídu**.

Príznaky súvisiace s HSR sa pri pokračujúcej liečbe zhoršujú a môžu byť život ohrozujúce. Po ukončení liečby abakavirom tieto príznaky zvyčajne odznejú.

U pacientov, ktorí ukončili liečbu abakavirom z iných dôvodov ako sú príznaky HSR, sa tiež zriedkavo vyskytli život ohrozujúce reakcie v priebehu niekoľkých hodín po opätovnom začatí liečby abakavirom (pozri časť 4.8 Popis vybraných nežiaducich reakcií). U takýchto pacientov sa musí opätovná liečba abakavirom začať v prostredí, v ktorom je okamžite k dispozícii lekárska pomoc.

### Mitochondriálna dysfunkcia po expozícii *in utero*

Nukleoz(t)idové analógy môžu spôsobovať rôzny stupeň ovplyvnenia mitochondriálnej funkcie, čo sa najviac prejavuje so stavudínom, didazonínom a zidovudínom. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne. Tieto hlásenia sa týkali prevažne liečebných režimov obsahujúcich zidovudín. Hlavné zaznamenané nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia) a metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto účinky boli často prechodné. Zriedkavo boli zaznamenané neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, konvulzia, abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú tieto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Tieto zistenia sa majú vziať do úvahy pre každé dieťa vystavené nukleoz(t)idovým analógom *in utero*, u ktorých sa vyskytnú závažné klinické nálezy neznámej etiológie, a to hlavne neurologické nálezy. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné národné odporúčania pre použitie antiretrovirusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

### Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovirusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

### Pankreatitída

Hlásená bola pankreatitída, ale príčinná súvislosť s liečbou abakavirom nie je istá.

### Trojité nukleozidová terapia

U pacientov s vysokou vírusovou záťažou (> 100 000 kópií/ml) si voľba trojkombinovanej terapie abakavirom, lamivudínom a zidovudínom vyžaduje špeciálne zváženie (pozri časť 5.1).

Bola hlásená vysoká miera virologického zlyhania a objavenie sa rezistencie v skorom štádiu, keď sa abakavir kombinoval s tenofovir disoproxil fumarátom a lamivudínom v režime jedenkrát denne.

### Ochorenie pečene

Bezpečnosť a účinnosť Ziagenu nebola stanovená u pacientov s významnými základnými poruchami pečene. Ziagen sa neodporúča používať u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti s existujúcou dysfunkciou pečene, vrátane chronickej aktívnej hepatitídy, majú počas kombinovanej antiretrovirusovej terapie zvýšenú frekvenciu abnormalít funkcie pečene a mali by sa monitorovať v súlade so štandardným postupom. V prípade, že u takýchto pacientov existujú dôkazy o zhoršovaní ochorenia pečene, sa musí zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

### Pacienti súbežne chronicky infikovaní vírusom hepatitídy B alebo C

U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C a liečených kombinovanou antiretrovirusovou terapiou existuje zvýšené riziko ťažkých a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich reakcií. V prípade súčasnej protivírusovej liečby hepatitídy B alebo C sa, prosím, riadte aj príslušnými informáciami pre tieto lieky.

### Ochorenie obličiek

Ziagen by sa nemal podávať pacientom v konečnom štádiu ochorenia obličiek. (pozri časť 5.2).



## Pomocné látky

Perorálny roztok Ziagen obsahuje 340 mg/ml sorbitolu. Pri užívaní podľa dávkovacích odporúčaní každá 15 ml dávka obsahuje približne 5 g sorbitolu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami s intoleranciou fruktózy nesmú užívať tento liek. Sorbitol môže mať mierny laxatívny účinok. Kalorická hodnota sorbitolu je 2,6 kcal/g.

Perorálny roztok Ziagen obsahuje aj metyl-parahydroxybenzoát a propyl-parahydroxybenzoát, ktoré môžu vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené).

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Perorálny roztok Ziagen obsahuje 50 mg/ml propylénglykolu. Pri užívaní podľa dávkovacích odporúčaní každá 15 ml dávka obsahuje približne 750 mg propylénglykolu.

- Súbežné podávanie s akýmkoľvek substrátom alkoholdehydrogenázy, ako napríklad etanolom, môže u detí mladších ako 5 rokov vyvolať nežiaduce účinky.
- Hoci sa na zvieratách a u ľudí nepreukázalo, že propylénglykol spôsobuje reprodukčnú a vývinovú toxicitu, môže sa dostať k plodu a bol prítomný v mlieku. Podávanie propylénglykolu tehotným alebo dojčiacim pacientkam sa preto musí zvážiť individuálne po zhodnotení prínosu a rizika u danej pacientky.
- Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene vyžadujú lekárske sledovanie, pretože boli hlásené rôzne nežiaduce udalosti pripisované propylénglykolu, ako napríklad renálna dysfunkcia (akútna tubulárna nekróza), akútne renálne zlyhanie a dysfunkcia pečene.

## Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po zahájení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis carinii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba. V kontexte imunitnej reaktívácie bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (akou je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

## Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou CART. Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

## Oportúnne infekcie

U pacientov liečených Ziagenom alebo inou antiretrovírusovou liečbou sa môžu i naďalej objavovať oportúnne infekcie a iné komplikácie HIV infekcie. Preto by pacienti mali ostať pod prísny lekársky dohľadom lekára skúseného v liečení týchto ochorení súvisiacich s HIV.

## Kardiovaskulárne udalosti

Hoci dostupné údaje z klinických a observačných štúdií s abakavirom vykazujú nekonzistentné výsledky, niekoľko štúdií naznačuje zvýšené riziko kardiovaskulárnych udalostí (najmä infarkt myokardu) u pacientov liečených abakavirom. Preto sa pri predpisovaní Ziagenu majú urobiť kroky na minimalizáciu všetkých modifikovateľných rizikových faktorov (napr. fajčenie, hypertenzia a hyperlipidémia).

Okrem toho sa majú zvážiť alternatívne možnosti liečby k liečebnému režimu obsahujúcemu abakavir v liečbe pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Abakavir má nízky potenciál pre liekové interakcie sprostredkované cytochrómom P450.

*In vitro* štúdie preukázali, že abakavir má potenciál inhibovať enzým 1A1 (CYP1A1) cytochrómu P450. Cytochróm P450 nemá hlavnú úlohu v metabolizme abakaviru a abakavir vykazuje obmedzený potenciál inhibovať metabolizmus sprostredkovaný enzýmom CYP3A4. *In vitro* bolo tiež dokázané, že abakavir v klinicky relevantných koncentráciách neinhibuje enzým CYP2C9 ani enzým CYP2D6. Indukcia pečeneového metabolizmu nebola v klinických skúškach pozorovaná. Vzhľadom na tieto skutočnosti je potenciál pre liekové interakcie s antiretrovírusovými inhibítormi proteázy (PIs) a inými liečivami metabolizovanými hlavnými enzýmami cytochrómu P450 nízky. Klinické štúdie dokázali, že medzi abakavirom, zidovudínom a lamivudínom nedochádza ku klinicky významným interakciám.

Silné induktory enzýmov ako sú napr. rifampicín, fenobarbital a fenytoín môžu prostredníctvom svojho pôsobenia na UDP - glukuronyltransferázy mierne znižovať plazmatické koncentrácie abakaviru.

*Etanol*: Metabolizmus abakaviru sa mení v prítomnosti etanolu, ktorá vedie k zvýšeniu AUC abakaviru asi o 41 %. Tieto zistenia sa nepovažujú za klinicky významné. Abakavir nemá žiadny účinok na metabolizmus etanolu.

*Metadón*: Vo farmakokinetickej štúdie bolo pri podávaní 600 mg abakaviru dvakrát denne súčasne s metadónom pozorované 35 % zníženie v  $C_{max}$  abakaviru a 1-hodinové predĺženie v jeho  $t_{max}$ , ale AUC sa nezmenila. Zmeny vo farmakokinetike abakaviru sa nepovažujú za klinicky významné. V tejto štúdiu abakavir zvýšil priemerný systémový klírens metadónu o 22 %. Indukcia enzýmov metabolizujúcich liečivá nemôže byť preto vylúčená. U pacientov, ktorí sú liečení metadónom a abakavirom, musí byť sledovaný výskyt abstinenčných symptómov, ktoré svedčia o nedostatočnom dávkovaní, keďže príležitostne môže byť potrebná nová titrácia dávky metadónu.

*Retinoidy*: Retinoidné zlúčeniny sú eliminované alkoholdehydrogenázou. Interakcie s abakavirom sú možné, ale neboli študované.

*Riociguát*: Abakavir inhibuje *in vitro* CYP1A1. Súbežné podanie jednorazovej dávky riociguátu (0,5 mg) pacientom s HIV, ktorí dostávali kombináciu abakaviru/dolutegraviru/lamivudínu (600 mg/50 mg/300 mg jedenkrát denne), viedlo približne k trojnásobne vyššej hodnote  $AUC_{(0-\infty)}$  riociguátu pri porovnaní s historickými hodnotami  $AUC_{(0-\infty)}$  riociguátu hlásenými u zdravých osôb. Môže byť potrebné znížiť dávku riociguátu. Odporúčania na dávkovanie nájdete v preskripčných informáciách o riociguáte.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Pri rozhodovaní o použití antiretrovirotik na liečbu infekcie HIV u gravidných žien a následne na zníženie rizika vertikálneho prenosu HIV na novorodenca sa spravidla majú vziať do úvahy údaje získané u zvierat, ako aj klinické skúsenosti u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali toxicitu pre vyvíjajúce sa embryo a plod u potkanov, ale nie u králikov (pozri časť 5.3). Preukázalo sa, že abakavir je karcinogénny u zvieracích modelov (pozri časť 5.3). Klinický význam týchto údajov pre ľudí nie je známy. U ľudí bol dokázaný prestup abakaviru a/alebo jeho metabolitov placentou.

Údaje získané u gravidných žien týkajúce sa viac ako 800 ukončených gravidít po expozícii liečivu v prvom trimestri a viac ako 1 000 ukončených gravidít po expozícii liečivu v druhom a treťom trimestri nepoukazujú na malformácie a fetálnu/neonatálnu toxicitu abakaviru. Na základe týchto údajov je riziko malformácií u ľudí nepravdepodobné.

### *Mitochondriálna dysfunkcia*

*In vitro* a *in vivo* sa dokázalo, že nukleozidové a nukleotidové analógy spôsobujú rôznu úroveň mitochondriálneho poškodenia. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne (pozri časť 4.4).

### Dojčenie

Abakavir a jeho metabolity sa vylučujú do mlieka samíc potkanov. Abakavir sa vylučuje aj do ľudského mlieka. O bezpečnosti podávania abakaviru deťom mladším ako 3 mesiace nie sú žiadne údaje. Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

### Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali, že abakavir nemá žiadny účinok na fertilitu (pozri časť 5.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## 4.8 Nežiaduce účinky

Pri mnohých hlásených nežiaducich reakciách nie je jasné, či súvisia so Ziagenom, so širokým okruhom liekov používaných v liečbe HIV infekcie, alebo či sú dôsledkom základného chorobného procesu.

Mnohé z nežiaducich reakcií uvedených nižšie sa vyskytujú často (nauzea, vracanie, hnačka, horúčka, letargia, vyrážka) u pacientov s precitlivosťou na abakavir. Preto sa u pacientov s ktorýmkoľvek z týchto príznakov má starostlivo vyhodnotiť prítomnosť tejto precitlivosti (pozri časť 4.4). V prípadoch, v ktorých sa nedala vylúčiť precitlivosť na abakavir, bol veľmi zriedkavo hlásený multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza. V takýchto prípadoch sa má liečba liekmi obsahujúcimi abakavir natrvalo ukončiť.

Mnohé z nežiaducich účinkov nelimitovali liečbu. Pri ich klasifikácii sa použilo nasledujúce pravidlo: veľmi časté (> 1/10), časté (> 1/100 až < 1/10), menej časté (> 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (> 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000).

### Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: anorexia

Veľmi zriedkavé: laktátová acidóza

### Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy

### Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: nauzea, vracanie, hnačka

Zriedkavé: pankreatitída

### Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: exantém (bez systémových symptómov)

Veľmi zriedkavé: multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza

### Čelkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: horúčka, letargia, únava.

Popis niektorých vybraných nežiaducich reakcií

#### Precitlivenosť na abakavir

Prejavy a príznaky tejto HSR sú popísané nižšie. Identifikované boli buď v klinických štúdiách, alebo v rámci sledovania po uvedení lieku na trh. Tie, ktoré boli hlásené **aspoň u 10 %** pacientov s reakciou z precitlivenosti, sú uvedené tučným písmom.

Takmer u všetkých pacientov, u ktorých vznikne reakcia z precitlivenosti, sa ako súčasť syndrómu objaví horúčka a/alebo vyrážka (zvyčajne makulopapulózna alebo urtikariálna), vyskytli sa však aj reakcie, ktoré boli bez vyrážky alebo horúčky. Ďalšie kľúčové príznaky zahŕňajú gastrointestinálne, respiračné alebo konštitučné príznaky, ako napríklad letargiu a malátnosť.

<i>Koža</i>	<b>Vyrážka</b> (zvyčajne makulopapulózna alebo urtikariálna)
<i>Gastrointestinálny trakt</i>	<b>Nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha</b> , ulcerácie v ústnej dutine
<i>Dýchacia sústava</i>	<b>Dyspnoe, kašeľ</b> , bolesť hrdla, syndróm respiračnej tiesne dospelých, zlyhanie dýchania
<i>Rôzne</i>	<b>Horúčka, letargia, malátnosť</b> , edém, lymfadenopatia, hypotenzia, konjunktivitída, anafylaxia
<i>Nervový systém/Psychika</i>	<b>Bolesť hlavy</b> , parestézia
<i>Krv a lymfatický systém</i>	Lymfopénia
<i>Pečeň/pankreas</i>	<b>Zvýšené hodnoty funkčných vyšetrení pečene</b> , hepatitída, zlyhanie pečene
<i>Kostrová a svalová sústava</i>	<b>Myalgia</b> , zriedkavo myolýza, artralgia, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy
<i>Obličky a močové cesty</i>	Zvýšená hladina kreatinínu, zlyhanie obličiek

Príznaky súvisiace s touto HSR sa pri pokračujúcej liečbe zhoršujú a môžu byť život ohrozujúce a v zriedkavých prípadoch boli smrteľné.

Opätovné začatie liečby abakavirom po HSR na abakavir má za následok rýchly návrat príznakov v priebehu niekoľkých hodín. HSR je pri opakovanom výskyte zvyčajne závažnejšia ako pri prvom objavení sa a môže zahŕňať život ohrozujúcu hypotenziu a smrť. Podobné reakcie sa po opätovnom začatí liečby abakavirom občas vyskytli aj u pacientov, ktorí mali pred pozastavením liečby abakavirom iba jeden kľúčový príznak precitlivenosti (pozri vyššie); a vo veľmi zriedkavých prípadoch sa po opätovnom začatí liečby abakavirom pozorovali aj u pacientov, ktorí predtým nemali žiadne príznaky HSR (t.j. u pacientov, o ktorých sa predtým usúdilo, že tolerujú abakavir).

#### *Metabolické parametre*

Počas antiretrovirovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

#### *Syndróm imunitnej reaktívácie*

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase zahájenia kombinovanej antiretrovirovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. V kontexte imunitnej reaktívácie bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (akou je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

#### *Osteonekróza*

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou CART. Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

#### Zmeny v laboratórnych biochemických vyšetreniach

V kontrolovaných klinických štúdiách boli laboratórne abnormality súvisiace so Ziagenom menej časté a medzi pacientmi liečenými Ziagenom a kontrolnou skupinou neboli pozorované žiadne rozdiely v ich výskyte.

#### Pediatrická populácia

Do štúdie ARROW (COL105677) bolo zaradených 1 206 HIV-infikovaných pediatrických pacientov vo veku od 3 mesiacov do 17 rokov, z ktorých 669 pacientov užívalo abakavir a lamivudín buď jedenkrát, alebo dvakrát denne (pozri časť 5.1). U pediatrických osôb, ktorým bola dávka podávaná buď jedenkrát, alebo dvakrát denne, sa nezistili žiadne ďalšie problémy súvisiace s bezpečnosťou v porovnaní s dospelými.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

V klinických štúdiách boli pacientom podávané jednorazové dávky až do 1 200 mg a denné dávky až do 1 800 mg Ziagenu. Neboli hlásené žiadne ďalšie nežiaduce reakcie, okrem tých, ktoré boli hlásené pri obvyklých dávkach. Účinky vyšších dávok nie sú známe. V prípade predávkovania je potrebné pacienta sledovať so zameraním sa na známky toxicity (pozri časť 4.8) a podľa potreby použiť bežné podporné opatrenia. Možnosť eliminácie abakaviru hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou nie je známa.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy, ATC kód : J05AF06.

### Mechanizmus účinku

Abakavir je nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (NRTI). Je to silný selektívny inhibítor HIV-1 a HIV-2. Abakavir je intracelulárne metabolizovaný na aktívnu látku, karbovir 5'-trifosfát (TP). *In vitro* štúdie dokázali, že spôsob jeho účinku vo vzťahu k HIV je inhibícia HIV-vírusového enzýmu reverznej transkriptázy, čo je dej, ktorý vedie k ukončeniu reťazca a prerušeniu cyklu replikácie vírusu. Antivírusová aktivita abakaviru v bunkovej kultúre nebola antagonizovaná, keď sa podával v kombinácii s nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy (NRTI) didanozínom, emtricitabínom, lamivudínom, stavudínom, tenofovirom alebo zidovudínom, s nenukleozidovým inhibítorom reverznej transkriptázy (NNRTI) nevirapínom alebo s inhibítorom proteázy (PI) amprenavirom.

### Rezistencia

#### *Rezistencia in vitro*

*In vitro* boli vyselektované izoláty HIV-1 rezistentné na abakavir, ktoré sa vyznačujú špecifickými genotypovými zmenami v oblasti kodónov reverznej transkriptázy (RT) (kodóny M184V, K65R, L74V a Y115F). Rezistencia vírusov sa *in vitro* vyvíja relatívne pomaly, lebo klinicky významné zvýšenie EC<sub>50</sub> oproti divokým kmeňom vyžaduje viacnásobné mutácie.

#### *Rezistencia in vivo (doteraz neliečení pacienti)*

Izoláty od väčšiny pacientov, u ktorých došlo k virologickému zlyhaniu pri režime obsahujúcom abakavir v pivotných klinických štúdiách, nevykazovali žiadne zmeny spojené s NRTI od východiskového stavu (45 %), alebo vykazovali len selekciu M184V alebo M184I (45 %). Celková frekvencia selekcie pre M184V alebo M184I bola vysoká (54 %) a menej častá bola selekcia L74V (5 %), K65R (1 %) a Y115F (1 %). Zistilo sa, že zahrnutie zidovudínu do režimu znižuje frekvenciu selekcie L74V a K65R za prítomnosti abakaviru (so zidovudínom: 0/40, bez zidovudínu: 15/192, 8 %).

Liečba	Abakavir + Combivir <sup>1</sup>	Abakavir + lamivudín + NNRTI	Abakavir + lamivudín + PI (alebo PI/ritonavir)	Celkovo
Počet jedincov	282	1094	909	2285
Počet virologických zlyhaní	43	90	158	291
Počet genotypov počas liečby	40 (100 %)	51 (100 %) <sup>2</sup>	141 (100 %)	232 (100 %)
K65R	0	1 (2 %)	2 (1 %)	3 (1 %)
L74V	0	9 (18 %)	3 (2 %)	12 (5 %)
Y115F	0	2 (4 %)	0	2 (1 %)
M184V/I	34 (85 %)	22 (43 %)	70 (50 %)	126 (54 %)
TAMs <sup>3</sup>	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1. Combivir je kombinácia fixnej dávky lamivudínu a zidovudínu
2. Zahŕňa tri nevírologické zlyhania a štyri nepotvrdené virologické zlyhania.
3. Počet jedincov s  $\geq 1$  mutáciou súvisiacou s tymidínovými analógmi (TAM).

TAMs môžu byť vyselektované, keď sú tymidínové analógy spojené s abakavirom. V metaanalýze šiestich klinických štúdií neboli TAMs vyselektované režimami obsahujúcimi abakavir bez

zidovudínu (0/127), ale boli vyselektované režimami obsahujúcimi abakavir a tymidínový analóg zidovudín (22/86, 26 %).

*Rezistencia in vivo (pacienti, ktorí mali skúsenosti s liečbou)*

Klinicky významné zníženie citlivosti na abakavir bolo dokázané u klinických izolátov od pacientov s nekontrolovanou vírusovou replikáciou, ktorí boli predliečení inými nukleozidovými inhibítormi a sú na ne rezistentní. V metaanalýze piatich klinických štúdií, v ktorých sa abakavir pridal na zintenzívnenie liečby, zo 166 jedincov 123 (74 %) malo M184V/I, 50 (30 %) malo T215Y/F, 45 (27 %) malo M41L, 30 (18 %) malo K70R a 25 (15 %) malo D67N. K65R nebola prítomná a L74V a Y115F boli menej časté ( $\leq 3$  %). Modelovanie pomocou logistickej regresie zamerané na prediktívnu hodnotu pre genotyp (upravenú podľa východiskovej plazmatickej HIV-1 RNA [vRNA], počtu CD4+ buniek, počtu a trvania predošlých antiretrovírusových terapií) ukázalo, že prítomnosť 3 alebo viacerých mutácií súvisiacich s rezistenciou na NRTI bola spojená so zníženou odpoveďou v 4. týždni ( $p=0,015$ ) alebo 4 alebo viacerých mutácií v mediánovom 24. týždni ( $p\leq 0,012$ ). Okrem toho, vnesenie komplexu do kodónu 69 alebo mutácia Q151M, zvyčajne prítomná v kombinácii s A62V, V75I, F77L a F116Y, spôsobuje vysoko-úrovňovú rezistenciu na abakavir.

Východisková mutácia v reverznej transkriptáze	4. týždeň (n = 166)		
	n	Priemerná zmena vRNA (log <sub>10</sub> kópií/ml)	Percento s < 400 kópií/ml vRNA
Žiadna	15	-0,96	40 %
Len M184V	75	-0,74	64 %
Akakoľvek jedna mutácia súvisiaca s NRTI	82	-0,72	65 %
Akokoľvek dve mutácie súvisiace s NRTI	22	-0,82	32 %
Akokoľvek tri mutácie súvisiace s NRTI	19	-0,30	5 %
Štyri alebo viac mutácií súvisiacich s NRTI	28	-0,07	11 %

*Fenotypová rezistencia a skrížená rezistencia*

Fenotypová rezistencia na abakavir vyžaduje M184V s aspoň jednou ďalšou abakavirom vyselektovanou mutáciou, alebo M184I s viacerými TAMs. Fenotypová skrížená rezistencia na iné NRTIs len s mutáciou M184V alebo M184I je obmedzená. Zidovudín, didanozín, stavudín a tenofovir si uchovávajú svoje antiretrovírusové účinky proti takýmto variantom HIV-1. Prítomnosť M184V s K65R vyvoláva skríženú rezistenciu medzi abakavirom, tenofovirom, didanozínom a lamivudínom a M184V s L74V vyvoláva skríženú rezistenciu medzi abakavirom, didanozínom a lamivudínom. Prítomnosť M184V s Y115F vyvoláva skríženú rezistenciu medzi abakavirom a lamivudínom. Náležité používanie abakaviru sa môže riadiť pomocou v súčasnosti odporúčaných algoritmov rezistencie.

Skrížená rezistencia medzi abakavirom a antiretrovírotikami z iných tried (napr. PIs alebo NNRTIs) je nepravdepodobná.

## Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prínos Ziagenu dokazujú hlavne výsledky štúdií uskutočnených u dospelých pacientov doteraz neliečených antiretrovirotikami s použitím dávkovacej schémy Ziagenu 300 mg dvakrát denne v kombinácii so zidovudínom a lamivudínom.

*Podávanie dvakrát denne (300 mg):*

- *Doteraz neliečení dospelí*

U dospelých, ktorí boli liečení abakavirom v kombinácii s lamivudínom a zidovudínom bol podiel pacientov s nedetegovateľnou vírusovou záťažou (< 400 kópií/ml) približne 70 % (analýza všetkých randomizovaných subjektov, (intention to treat, ITT) po 48 týždňoch) so zodpovedajúcim vzostupom počtu CD4 buniek.

Jedna randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná klinická štúdia u dospelých porovnávala kombináciu abakaviru, lamivudínu a zidovudínu s kombináciou indinaviru, lamivudínu a zidovudínu. Z dôvodu vysokého podielu predčasného ukončenia účasti v štúdií (do 48. týždňa ukončilo randomizovanú liečbu 42 % pacientov) nie je možné vyvodit' definitívny záver týkajúci sa ekvivalencie medzi terapeutickými režimami ku 48. týždňu. Hoci medzi režimami obsahujúcimi abakavir a indinavir bol pozorovaný podobný protivírusový účinok, pokiaľ ide o podiel pacientov s nedetegovateľnou vírusovou záťažou ( $\leq 400$  kópií/ml; pri analýze ITT 47 % pacientov pridelených k liečbe kombináciou obsahujúcou abakavir oproti 49 % pacientov liečených kombináciou obsahujúcou indinavir; pri analýze skutočne odliečených subjektov (as treated, AT) 86 % pacientov liečených kombináciou obsahujúcou abakavir oproti 94 % pacientov liečených kombináciou obsahujúcou indinavir, výsledky favorizovali kombináciu s indinavirom, obzvlášť v subpopulácii pacientov s vysokou vírusovou záťažou (s bazálnou hodnotou > 100 000 kópií/ml); pri analýze ITT 46 % pacientov pridelených k liečbe kombináciou obsahujúcou abakavir oproti 55 % pacientov pridelených k liečbe kombináciou obsahujúcou indinavir; pri analýze AT 84 % pacientov liečených kombináciou abakavir oproti 93 % liečených kombináciou obsahujúcou indinavir).

V multicentrickej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdií (CNA30024) boli 654 HIV-infikovaní pacienti doteraz neliečení antiretrovirotikami randomizovaní, aby užívali buď abakavir 300 mg dvakrát denne, alebo zidovudín 300 mg dvakrát denne, oba v kombinácii s lamivudínom 150 mg dvakrát denne a efavirenzom 600 mg jedenkrát denne. Dĺžka trvania dvojito zaslepenej liečby bola najmenej 48 týždňov. V populácii pre analýzu všetkých randomizovaných subjektov (ITT) dosiahlo virologickú odpoveď plazmatickej HIV-1 RNA  $\leq 50$  kópií/ml do 48. týždňa 70 % pacientov v skupine s abakavirom oproti 69 % v skupine so zidovudínom (bodový odhad pre rozdiel liečby: 0,8, 95 % CI -6,3, 7,9). V analýze skutočne odliečených subjektov (AT) bol rozdiel medzi oboma liečebnými skupinami zreteľnejší (88 % pacientov v skupine s abakavirom oproti 95 % pacientov v skupine so zidovudínom (bodový odhad pre rozdiel liečby: -6,8, 95 % CI -11,8, -1,7). Obe analýzy však boli zlučiteľné so záverom o nie nižšej účinnosti medzi oboma liečebnými skupinami.

ACTG5095 bola randomizovaná (1:1:1), dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia vykonaná u 1147 HIV-infikovaných dospelých predtým neliečených antiretrovirotikami, porovnávajúca 3 režimy: zidovudín (ZDV), lamivudín (3TC), abakavir (ABC), efavirenz (EFV) oproti ZDV/3TC/EFV oproti ZDV/3TC/ABC. Po strednej dobe sledovania v trvaní 32 týždňov sa dokázalo, že trojitá terapia tromi nukleozidmi ZDV/3TC/ABC je virologicky menej účinná ako dve ďalšie skupiny bez ohľadu na bazálnu hodnotu vírusovej záťaže (< alebo > 100 000 kópií/ml), pričom u 26 % jedincov v skupine so ZDV/3TC/ABC, 16 % v skupine so ZDV/3TC/EFV a 13 % v skupine so 4 liečivami sa zistilo virologické zlyhanie (HIV RNA > 200 kópií/ml). K 48. týždňu bol podiel jedincov s HIV RNA < 50 kópií/ml 63 % v skupine so ZDV/3TC/ABC, 80 % v skupine so ZDV/3TC/EFV a 86 % v skupine so ZDV/3TC/ABC/EFV. Komisia monitorujúca údaje o bezpečnosti v tejto štúdií v tomto čase zrušila skupinu so ZDV/3TC/ABC na základe vyššieho podielu pacientov s virologickým zlyhaním. Zvyšné skupiny pokračovali v zaslepenej fáze štúdie. Po strednej dobe sledovania v trvaní 144 týždňov sa u 25 % jedincov v skupine so ZDV/3TC/ABC/EFV a 26 % v skupine so ZDV/3TC/EFV zistilo virologické zlyhanie. Medzi dvoma skupinami nebol žiadny významný rozdiel v čase do prvého



virologického zlyhania ( $p=0,73$ , log-rank test). V tejto štúdií pridanie ABC k ZDV/3TC/EFV významne nezlepšilo účinnosť.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virologické zlyhanie (HIV RNA > 200 kópií/ml)	32 týždňov	26 %	16 %	13 %
	144 týždňov	-	26 %	25 %
Virologický úspech (k 48. týždňu HIV RNA < 50 kópií/ml)		63 %	80 %	86 %

- *Dospelí, ktorí mali skúsenosti s liečbou*

U dospelých vystaveným miernej antiretrovírusovej liečbe pridanie abakaviru do liečby ku kombinovanej antiretrovírusovej liečbe poskytlo mierne zlepšenie v znížení vírusovej záťaže (priemerná zmena 0,44  $\log_{10}$  kópií/ml po 16 týždňoch).

U pacientov po intenzívnej predchádzajúcej terapii NRTI bol účinok abakaviru veľmi nízky. Stupeň prínosu abakaviru ako súčasť nového kombinovaného režimu závisí od povahy a trvaní predchádzajúcej liečby, ktorá mohla selektovať varianty HIV-1 so skríženou rezistenciou na abakavir.

*Podávanie jedenkrát denne (600 mg):*

- *Doteraz neliečení dospelí*

Dávkovaciu schému abakaviru jedenkrát denne podporuje 48-týždňová, multicentrická, dvojito zaslepená, kontrolovaná štúdia (CNA 30021) so 770 HIV-infikovanými pacientmi doteraz neliečenými antiretrovirotikami. Títo boli predovšetkým asymptomatickí HIV-infikovaní pacienti - štádium A podľa Centra pre kontrolu a prevenciu chorôb (CDC). Boli randomizovaní, aby užívali buď abakavir 600 mg jedenkrát denne, alebo 300 mg dvakrát denne, v kombinácii s efavirenzom jedenkrát denne a lamivudínom jedenkrát denne. Podobný klinický úspech (bodový odhad pre rozdiel liečby -1,7, 95 % CI -8,4, 4,9) bol pozorovaný u oboch režimov. Z týchto výsledkov je možné vyvodit' záver s 95% spoľahlivosťou, že skutočný rozdiel nie je väčší než 8,4 % v prospech dávkovacej schémy dvakrát denne. Tento potenciálny rozdiel je dostatočne malý na vyvodenie celkového záveru o nie nižšej účinnosti abakaviru jedenkrát denne oproti abakaviru dvakrát denne.

V liečebnej skupine s dávkovacou schémou jedenkrát denne aj v skupine s dávkovacou schémou dvakrát denne bol nízky, podobný celkový výskyt virologického zlyhania (vírusová záťaž > 50 kópií/ml) (10 % v skupine s dávkovacou schémou jedenkrát denne a 8 % v skupine s dávkovacou schémou dvakrát denne). V malej vzorke pre genotypovú analýzu bola tendencia k vyššej miere mutácií súvisiacich s NRTI u abakaviru v dávkovacej schéme jedenkrát denne oproti abakaviru v dávkovacej schéme dvakrát denne. Z dôvodu obmedzených údajov získaných z tejto štúdie nie je možné vyvodit' žiadny pevný záver. Dlhodobé údaje s abakavirom používaným v dávkovacej schéme jedenkrát denne (presahujúce 48 týždňov) sú v súčasnosti obmedzené.

- *Dospelí, ktorí mali skúsenosti s liečbou*

V štúdií CAL30001 boli 182 pacienti po predchádzajúcej terapii s virologickým zlyhaním randomizovaní a po dobu 48 týždňov užívali buď fixnú kombináciu abakaviru/lamivudínu (FCD) jedenkrát denne, alebo abakavir 300 mg dvakrát denne plus lamivudín 300 mg jedenkrát denne, oba v kombinácii s tenofovirom a PI alebo NNRTI. Výsledky svedčia o tom, že v skupine s FCD nebola nižšia účinnosť ako v skupine s abakavirom užívaným dvakrát denne, a to na základe podobných znížení HIV-1 RNA meraných pomocou priemernej plochy pod krivkou mínus bazálne hodnoty (AAUCMB, -1,65  $\log_{10}$  kópií/ml oproti -1,83  $\log_{10}$  kópií/ml, 95 % CI -0,13, 0,38). V oboch skupinách (populácia ITT, t.j. všetci randomizovaní jedinci) boli podobné aj podiely s HIV-1 RNA < 50 kópií/ml (50 % oproti 47 %) a < 400 kópií/ml (54 % oproti 57 %). Tieto výsledky sa však musia interpretovať

opatrne, pretože do tejto štúdie boli zaradení len pacienti po predchádzajúcej miernej antiretrovírusovej liečbe s nerovnováhou v bazálnej vírusovej záťaži medzi týmito skupinami.

V štúdi ESS30008 boli 260 pacienti s virologickou supresiou na prvolíniovom liečebnom režime obsahujúcom abakavir 300 mg plus lamivudín 150 mg, oba podávané dvakrát denne a PI alebo NNRTI, randomizovaní, aby po dobu 48 týždňov pokračovali v tomto režime, alebo aby prešli na FDC abakaviru/lamivudínu plus PI alebo NNRTI. Výsledky svedčia o tom, že skupina s FDC bola spojená s podobným virologickým výsledkom (nie nižšej účinnosti) oproti skupine s abakavirom plus lamivudín, a to na základe podielov jedincov s HIV-1 RNA < 50 kópií/ml (90 % oproti 85 %, 95 % CI -2,7; 13,5).

#### *Doplňujúce informácie*

Bezpečnosť a účinnosť Ziagenu v rôznych kombinovaných režimoch s viacerými liečivami (hlavne v kombinácii s nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy) ešte nie je úplne zhodnotená.

Abakavir preniká do mozgovomiechového moku (CSF) (pozri časť 5.2) a bolo dokázané, že znižuje hladiny HIV-1 RNA v CSF. Keď však bol abakavir podávaný pacientom s komplexom AIDS - demencia, neboli pozorované žiadne účinky na neuropsychologickú činnosť.

#### *Pediatrická populácia:*

V rámci randomizovanej, multicentrickej, kontrolovanej štúdie s HIV-infikovanými pediatrickými pacientmi sa uskutočnilo randomizované porovnanie schémy zahŕňajúcej jedenkrát denne vs. dvakrát denne podávanú dávku abakaviru a lamivudínu. Do štúdie ARROW (COL105677) bolo zaradených 1 206 pediatrických pacientov vo veku od 3 mesiacov do 17 rokov, ktorým sa podávala dávka stanovená podľa odporúčaní na dávkovanie podľa skupín založených na telesnej hmotnosti, ktoré sú uvedené v smerniciach pre liečbu vydaných Svetovou zdravotníckou organizáciou (Antiretrovírusová liečba HIV infekcie u dojčiat a detí, 2006). Po 36 týždňoch liečby s použitím schémy s dávkou abakaviru a lamivudínu podávanou dvakrát denne bolo 669 vhodných osôb randomizovaných tak, aby buď pokračovali v užívaní abakaviru a lamivudínu dvakrát denne, alebo prešli na užívanie abakaviru a lamivudínu jedenkrát denne počas aspoň 96 týždňov. Treba poznamenať, že z tejto štúdie neboli k dispozícii klinické údaje týkajúce sa detí mladších ako jeden rok. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke uvedenej nižšie:

**Virologická odpoveď na základe hladiny HIV-1 RNA v plazme nižšej ako 80 kópií/ml v 48. týždni a 96. týždni pri randomizácii na jedenkrát denne vs. dvakrát denne podávanú dávku abakaviru + lamivudínu v štúdiu ARROW (observačná analýza)**

	<b>Dvakrát denne N (%)</b>	<b>Jedenkrát denne N (%)</b>
<b>0. týždeň (po ≥ 36-týždňovej liečbe)</b>		
Hladina HIV-1 RNA v plazme < 80 kópií/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Rozdiel v riziku (jedenkrát denne vs. dvakrát denne)	-4,8 % (95 % IS -11,5 % až +1,9 %), p=0,16	
<b>48. týždeň</b>		
Hladina HIV-1 RNA v plazme < 80 kópií/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Rozdiel v riziku (jedenkrát denne vs. dvakrát denne)	-1,6 % (95 % IS -8,4 % až +5,2 %), p=0,65	
<b>96. týždeň</b>		
Hladina HIV-1 RNA v plazme < 80 kópií/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Rozdiel v riziku (jedenkrát denne vs. dvakrát denne)	-2,3 % (95 % IS -9,3 % až +4,7 %), p=0,52	

Preukázalo sa, že skupina, v ktorej sa dávka abakaviru + lamivudínu podávala jedenkrát denne, bola noninferiorna v porovnaní so skupinou, v ktorej sa dávka podávala dvakrát denne, čo sa zistilo podľa vopred stanovenej hranice noninferiority -12 %, a to v zmysle primárneho cieľového ukazovateľa, ktorým bolo dosiahnutie < 80 kópií/ml v 48. týždni ako aj v 96. týždni (sekundárny cieľový ukazovateľ), a v zmysle všetkých ďalších sledovaných prahových hodnôt (< 200 kópií/ml, < 400 kópií/ml, < 1 000 kópií/ml), ktoré ešte stále spadali pod uvedenú hranicu noninferiority. Pri overovaní výsledkov analýz podskupín z hľadiska heterogenosti jedenkrát vs. dvakrát denne podávanej dávky sa nepreukázal významný vplyv pohlavia, veku alebo vírusovej záťaže v čase randomizácie. Závety podporili noninferioritu bez ohľadu na metódu analýzy.

V osobitnej štúdiu porovnávajúcej odslepené podávanie kombinácií NRTI (so zaslepeným podávaním nelfinaviru alebo bez neho) u detí malo väčšie percento detí liečených abakavirom a lamivudínom (71 %) alebo abakavirom a zidovudínom (60 %) hladinu HIV-1 RNA ≤ 400 kópií/ml po 48 týždňoch v porovnaní s deťmi, ktoré boli liečené lamivudínom a zidovudínom (47 %) [p=0,09, analýza ITT]. Podobne, väčšie percento detí liečených kombináciami obsahujúcimi abakavir malo hladinu HIV-1 RNA ≤ 50 kópií/ml po 48 týždňoch (53 %, 42 % a 28 %, p=0,07).

Vo farmakokinetickú štúdiu (PENTA 15) prešli štyri osoby mladšie ako 12 mesiacov, u ktorých sa dosiahlo potlačenie replikácie vírusu, zo schémy s dávkou perorálneho roztoku abakaviru plus lamivudínu podávanou dvakrát denne na schému s dávkou podávanou jedenkrát denne. V 48. týždni mali tri osoby nedetegovateľnú vírusovú záťaž a jedna osoba mala hladinu HIV-RNA v plazme 900 kópií/ml. U týchto osôb sa nezistili žiadne obavy súvisiace s bezpečnosťou.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Abakavir sa po perorálnom podaní rýchlo a dobre vstrebáva. Absolútna biologická dostupnosť perorálne podaného abakaviru je asi 83 %. Priemerný čas ( $t_{max}$ ) do dosiahnutia maximálnych sérových koncentrácií abakaviru po perorálnom podaní je u liekovej formy tabliet asi 1,5 hodiny a u liekovej formy roztoku asi 1,0 hodiny.

Nie sú pozorované žiadne rozdiely medzi AUC po podaní tabliet a po podaní roztoku. Pri terapeutických dávkach pri dávke 300 mg dvakrát denne je priemerné (CV)  $C_{max}$  a  $C_{min}$  abakaviru v ustálenom stave približne 3,00  $\mu\text{g/ml}$  (30 %) a 0,01  $\mu\text{g/ml}$  (99 %). Priemerná (CV) AUC pri dávkovacom intervale 12 hodín bola 6,02  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (29 %), rovnocenná dennej AUC v hodnote približne 12,0  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Hodnota  $C_{max}$  po podaní perorálneho roztoku je mierne vyššia ako po podaní tabliet. Po podaní 600 mg tablety abakaviru bolo priemerné (CV)  $C_{max}$  približne 4,26  $\mu\text{g/ml}$  (28 %) a priemerná (CV)  $AUC_{\infty}$  bola 11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (21 %).

Potrava spomaľuje absorpciu a znižuje  $C_{max}$ , ale neovplyvňuje celkovú plazmatickú koncentráciu (AUC), preto možno Ziagen užívať s jedlom alebo nalačno.

### Distribúcia

Po intravenóznom podaní je zdanlivý distribučný objem asi 0,8 l/kg, čo svedčí o tom, že abakavir voľne prestupuje do telesných tkanív.

Štúdie u pacientov infikovaných HIV ukázali, že abakavir dobre preniká do CSF, pričom pomer AUC v CSF a plazme je medzi 30 až 44 %. Pozorované hodnoty vrcholových plazmatických koncentrácií sú 9-krát vyššie než  $IC_{50}$  pre abakavir 0,08  $\mu\text{g/ml}$  alebo 0,26  $\mu\text{M}$ , keď sa abakavir podáva v dávke 600 mg dvakrát denne.

Štúdie väzby na plazmatické bielkoviny *in vitro* svedčia o tom, že abakavir sa viaže na ľudské plazmatické bielkoviny v terapeutických koncentráciách v malej až strednej miere (~49 %). To naznačuje malú pravdepodobnosť liekových interakcií mechanizmom vytesňovania väzby na plazmatické bielkoviny.

### Biotransformácia

Abakavir sa metabolizuje primárne v pečeni, obličkami sa v nezmenenej forme vylučujú približne 2 % podanej dávky. Hlavnými cestami metabolizácie u človeka je metabolizácia alkoholdehydrogenázou, pri ktorej vzniká 5'-karboxylová kyselina a glukuronidácia, pri ktorej vzniká 5'-glukuronid, pričom tieto metabolity tvoria 66 % podanej dávky. Tieto metabolity sú vylúčené obličkami.

### Eliminácia

Priemerný polčas eliminácie abakaviru je asi 1,5 hodiny. Po opakovanom perorálnom podávaní 300 mg abakaviru dvakrát denne nedochádza k významnejšej kumulácii liečiva. Abakavir sa eliminuje hepatálnym metabolizmom a metabolity sa následne vylučujú predovšetkým močom. Metabolity a nezmenený abakavir tvoria v moči 83 % podanej dávky. Zvyšok sa vylučuje stolicou.

### Intracelulárna farmakokinetika

V štúdiu na 20 HIV-infikovaných pacientoch užívajúcich abakavir 300 mg dvakrát denne, len s jedinou 300 mg dávkou užitou pred 24-hodinovou dobou odberu vzoriek, bol geometrický priemerný terminálny intracelulárny polčas karboviru-TP v ustálenom stave 20,6 hodiny oproti geometrickému priemernému plazmatickému polčasu abakaviru v tejto štúdiu rovnajúcemu sa 2,6 hodiny. V štúdiu so skríženou terapiou u 27 HIV-infikovaných pacientov bola expozícia intracelulárnemu karboviru-TP vyššia pri abakavire 600 mg v režime jedenkrát denne ( $AUC_{24,ss} + 32\%$ ,  $C_{max24,ss} + 99\%$  a  $C_{trough} + 18\%$ ) oproti abakaviru 300 mg v režime dvakrát denne. Celkovo tieto údaje podporujú použitie abakaviru 600 mg jedenkrát denne v liečbe HIV-infikovaných pacientov. Účinnosť a bezpečnosť abakaviru podávaného jedenkrát denne bola okrem toho potvrdená v pivotnej klinickej štúdiu (CNA30021 - Pozri časť 5.1 Klinické skúsenosti).

### Zvláštne skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie pečene*

Abakavir sa metabolizuje predovšetkým v pečeni. Farmakokinetika abakaviru bola študovaná u pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (skóre 5 - 6 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie), ktorým bola podaná jednorazová 600 mg dávka; medián (rozmedzie) hodnoty AUC bol 24,1 (10,4 až 54,8) ug.h/ml. Výsledky ukazujú priemerný (90 % IS) 1,89-násobný [1,32; 2,70] vzostup AUC abakaviru a 1,58-násobné [1,22; 2,04] predĺženie polčasu eliminácie. U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene nie je možné stanoviť definitívne odporúčanie na redukciu dávky z dôvodu značnej variability expozície abakaviru.

Abakavir sa neodporúča používať u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Abakavir sa metabolizuje predovšetkým v pečeni, pričom močom sa v nezmenenej forme vylučujú približne 2 % abakaviru. Farmakokinetika abakaviru u pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek je podobná ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Z tohto dôvodu nie je u pacientov s poruchou funkcie obličiek potrebná žiadna úprava dávkovania. Vzhľadom na obmedzené skúsenosti je potrebné vyvarovať sa podávaniu Ziagenu pacientom v konečnom štádiu ochorenia obličiek.

#### *Pediatrická populácia*

Podľa klinických štúdií uskutočnených u detí sa abakavir rýchlo a dobre vstrebáva z liekovej formy perorálneho roztoku a z liekovej formy tabliet podávaných deťom. Preukázalo sa, že plazmatická expozícia abakaviru je rovnaká pri oboch liekových formách, keď sa podáva v rovnakej dávke. U detí, ktoré užívajú perorálny roztok abakaviru podľa odporúčanej dávkovacej schémy, sa dosahuje podobná plazmatická expozícia abakaviru ako u dospelých. U detí, ktoré užívajú perorálne tablety abakaviru podľa odporúčanej dávkovacej schémy, sa dosahuje vyššia plazmatická expozícia abakaviru ako u detí, ktoré užívajú perorálny roztok, pretože pri tabletovej liekovej forme sa podávajú vyššie dávky prepočítané na mg/kg.

Nie sú dostupné dostatočné údaje o bezpečnosti, ktoré by odporučili používanie Ziagenu u detí mladších ako tri mesiace. Obmedzené údaje, ktoré sú k dispozícii naznačujú, že dávka perorálneho roztoku 2 mg/kg u novorodencov mladších ako 30 dní zabezpečí podobnú alebo väčšiu AUC v porovnaní s dávkou perorálneho roztoku 8 mg/kg dávkou starším deťom.

Farmakokinetické údaje boli odvodené z 3 farmakokinetických štúdií (PENTA 13, PENTA 15 a farmakokinetická (FK) podštúdia štúdie ARROW), do ktorých boli zaradené deti mladšie ako 12 rokov. Údaje sú zobrazené v tabuľke uvedenej nižšie:

#### **Zhrnutie hodnôt AUC<sub>(0-24)</sub> (µg.h/ml) abakaviru v plazme v rovnovážnom stave a štatistické**

## porovnanie perorálneho podávania jedenkrát denne a dvakrát denne naprieč štúdiami

Štúdia	Veková skupina	Abakavir 16 mg/kg dávka podávaná jedenkrát denne Geometrický priemer (95 % IS)	Abakavir 8 mg/kg dávka podávaná dvakrát denne Geometrický priemer (95 % IS)	Porovnanie jedenkrát vs. dvakrát denne podávanej dávky Pomer geometrických priemerov vypočítaných metódou najmenších štvorcov (GLS) (90 % IS)
FK podštúdia štúdie ARROW 1. časť	3 až 12 rokov (N=36)	15,3 (13,3 - 17,5)	15,6 (13,7 – 17,8)	0,98 (0,89; 1,08)
PENTA 13	2 až 12 rokov (N=14)	13,4 (11,8 - 15,2)	9,91 (8,3 – 11,9)	1,35 (1,19 – 1,54)
PENTA 15	3 až 36 mesiacov (N=18)	11,6 (9,89 - 13,5)	10,9 (8,9 – 13,2)	1,07 (0,92 – 1,23)

V štúdiu PENTA 15 bol geometrický priemer hodnoty  $AUC_{(0-24)}$  (95 % IS) abakaviru v plazme u štyroch osôb mladších ako 12 mesiacov, ktoré prešli zo schémy s dávkou podávanou dvakrát denne na schému s dávkou podávanou jedenkrát denne (pozri časť 5.1), 15,9 (8,86; 28,5)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  pri dávke podávanej jedenkrát denne a 12,7 (6,52; 24,6)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  pri dávke podávanej dvakrát denne.

### Starší pacienti

U pacientov starších ako 65 rokov nebola farmakokinetika abakaviru skúmaná.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Abakavir nebol mutagénny v testoch na baktériách, ale mutagénna aktivita bola pozorovaná *in vitro* v teste chromozómových aberácií v ľudských lymfocytoch, v teste lymfómových buniek myši a *in vivo* v mikronukleárnom teste. Tieto nálezy sa zhodujú so známou aktivitou ostatných nukleozidových analógov. Tieto výsledky svedčia o tom, že abakavir vo vysokých testovaných koncentráciách má slabý potenciál pre poškodenie chromozómov *in vivo* a aj *in vitro*.

Štúdie karcinogenity, v ktorých bol abakavir perorálne podávaný myšiam a potkanom, dokázali zvýšený výskyt zhubných a nezhubných nádorov. Zhubné nádory sa vyskytovali v predkožkovej žľaze samcov a v klitorisovej žľaze samíc u oboch druhov a u potkanov v štítnej žľaze samcov a v pečeni, močovom mechúri, lymfatických uzlinách a podkoží samíc.

Väčšina týchto nádorov sa vyskytla pri najvyššej dávke abakaviru 330 mg/kg/deň u myši a 600 mg/kg/deň u potkanov. Výnimkou bol nádor predkožkovej žľazy, ktorý sa vyskytol pri dávke 110 mg/kg/deň u myši. Systémová expozícia na úrovni, pri ktorej nemal abakavir žiadny účinok, bola u myši a potkanov 3- a 7-násobne vyššia ako bola systémová expozícia počas terapie u človeka. Zatiaľ čo karcinogénny potenciál u človeka nie je známy, tieto údaje naznačujú, že potenciálny klinický prínos prevažuje riziko karcinogenity u človeka.

V predklinických toxikologických štúdiách sa pri liečbe abakavirom zvyšovala hmotnosť pečene u potkanov a u opíc. Klinický význam týchto údajov nie je známy. Neexistujú žiadne dôkazy o hepatotoxicite abakaviru, ktorá by vyplývala z klinických štúdií. Navyše autoindukcia metabolizmu

abakaviru alebo indukcia metabolizmu ostatných liečiv metabolizovaných pečeňou nebola u ľudí pozorovaná.

Po dvojročnom podávaní abakaviru bola v srdci myši a potkanov pozorovaná mierna degenerácia myokardu. Systémové expozície boli ekvivalentné 7- až 24-násobnej očakávanej systémovej expozícii u človeka. Klinická relevancia tohto zistenia nebola stanovená.

V reprodukčných toxikologických štúdiách bola pozorovaná embryonálna a fetálna toxicita u potkanov, nie však u králikov. Tieto zistenia zahŕňajú zníženú fetálnu telesnú hmotnosť, fetálny edém a nárast v zmenách/malformáciách skeletu, včasných intrauterinných úmrtí a mŕtvo narodených. Z titulu tejto embryofetálnej toxicity nie je možné vyvodit' záver o teratogénnom potenciále abakaviru.

Štúdia fertility u potkanov dokázala, že abakavir nemá žiadny vplyv na samčiu a samičiu fertilitu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Sorbitol 70 % (E420)  
Sodná soľ sacharínu  
Citrónan sodný  
Bezvodá kyselina citrónová  
Metyl-parahydroxybenzoát (E218)  
Propyl-parahydroxybenzoát (E216)  
Propylénglykol (E1520)  
Maltodextrín  
Kyselina mliečna  
Triacetín  
Umelá jahodová a banánová príchuť  
Čistená voda  
Hydroxid sodný a/alebo kyselina chlorovodíková na úpravu pH.

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

Po prvom otvorení obalu: 2 mesiace

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Perorálny roztok Ziagen sa dodáva v HDPE fľašiach s bezpečnostným uzáverom proti otvoreniu deťmi, ktoré obsahujú 240 ml perorálneho roztoku.

Balenie tiež obsahuje polyetylénový nástavec, a 10 ml perorálnu dávkovaciu striekačku skladajúcu sa z polypropylénového valca (s ml delením) a z polyetylénového piesta.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Nástavec z umelej hmoty a perorálna dávkovacia striekačka slúžia na presné odmeranie predpísanej dávky perorálneho roztoku. Nástavec sa umiestni na hrdlo fľaše a striekačka sa k nemu pripevní. Fľaša sa prevráti a vytiahne sa správny objem.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/99/112/002

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 8. júla 1999

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. marca 2014

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.



## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

### **Filmom obalené tablety**

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

### **Perorálny roztok**

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom RMP, môžu sa predložiť súčasne.

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA - TABLETY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Ziagen 300 mg filmom obalené tablety  
abakavir

**2. LIEČIVO**

Každá tableta obsahuje 300 mg abakaviru (vo forme sulfátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 filmom obalených tabliet s deliacou ryhou

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**Oddeľte priloženú pohotovostnú kartu, obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti.**

UPOZORNENIE! V prípade akýchkoľvek príznakov, ktoré svedčia o reakciách precitlivenosti, OKAMŽITE kontaktujte vášho lekára.

“Tu potiahnite” (pri priloženej pohotovostnej karte)

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP { MM/RRRR }

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/99/112/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ziagen 300 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**TEXT NA FÓLII BLISTRA PRE TABLETY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Ziagen 300 mg tablety.  
abakavir

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

ViiV Healthcare BV

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM/RRRR}

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## TEXT NA POHOTOVOSTNEJ KARTE

### STRANA 1

**DÔLEŽITÉ - POHOTOVOSTNÁ KARTA**  
**ZIAGEN (abakavir) Tablety**  
**Noste túto kartu vždy pri sebe**

Pretože Ziagen obsahuje abakavir, u niektorých pacientov užívajúcich Ziagen sa môže rozvinúť reakcia z precitlivenosti (závažná alergická reakcia), ktorá **môže ohrozovať život** v prípade, že sa v liečbe Ziagenom pokračuje. **OKAMŽITE KONTAKTUJTE VÁŠHO LEKÁRA, ktorý vám poradí, či máte Ziagen prestať užívať:**

- 1) **ak ste dostali kožné vyrážky ALEBO**
- 2) **ak ste dostali jeden alebo viac príznakov z najmenej DVOCH nasledujúcich skupín**
  - horúčka
  - dušnosť, bolesť hrdla alebo kašeľ
  - nevoľnosť alebo vracanie alebo hnačka alebo bolesť brucha
  - ťažká únava alebo bolesti alebo celkový pocit choroby

Ak ste prestali užívať Ziagen kvôli tejto reakcii, **UŽ NIKDY NESMIETE ZNOVU UŽIŤ** Ziagen alebo iný liek obsahujúci abakavir (napr. Kivexa, Trizivir alebo Triumeq), pretože v **priebehu niekoľkých hodín** môže u vás dôjsť k zníženiu krvného tlaku ohrozujúcemu život alebo k úmrtiu **(pozri druhú stranu karty)**

### STRANA 2

Ak si myslíte, že máte reakciu z precitlivenosti na Ziagen, okamžite by ste mali kontaktovať vášho lekára. Sem napíšte kontaktné údaje vášho lekára:

Lekár: ..... Tel: .....

**Ak váš lekár nie je dostupný, musíte súrne vyhľadať náhradnú lekársku pomoc (napr. pohotovosť najbližšej nemocnice).**

Ak máte všeobecné otázky k informáciám o Ziagene, kontaktujte GlaxoSmithKline....Tel .....  
(tu bude uvedený názov miestnej spoločnosti a jej telefónne číslo).



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA – PERORÁLNY ROZTOK**

**1. NÁZOV LIEKU**

Ziagen 20 mg/ml perorálny roztok  
abakavir

**2. LIEČIVO**

Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 20 mg abakaviru (vo forme sulfátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Okrem iného obsahuje: sorbitol (340 mg/ml, E420), metyl-parahydroxybenzoát (E218), propyl-parahydroxybenzoát (E216) a propylénglykol (E1520). Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

240 ml perorálny roztok

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**Oddel'te priloženú pohotovostnú kartu, obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti.**

UPOZORNENIE! V prípade akýchkoľvek príznakov, ktoré svedčia o reakciách z precitlivenosti, OKAMŽITE kontaktujte vášho lekára.

“**Tu potiahnite**” (pri priloženej pohotovostnej karte)

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM/RRRR}

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Perorálny roztok znehodnoťte po uplynutí 2 mesiacov od prvého otvorenia.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/99/112/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ziagen 20 mg/ml

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**ŠTÍTOK FĽAŠE – PERORÁLNY ROZTOK**

**1. NÁZOV LIEKU**

Ziagen 20 mg/ml perorálny roztok  
abakavir

**2. LIEČIVO**

Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 20 mg abakaviru (vo forme sulfátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

Okrem iného obsahuje: sorbitol (340 mg/ml, E420), metyl-parahydroxybenzoát (E218), propyl-parahydroxybenzoát (E216) a propylénglykol (E1520). Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

240 ml perorálny roztok

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM/RRRR}

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Perorálny roztok znehodnoťte po uplynutí 2 mesiacov od prvého otvorenia.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/99/112/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

## TEXT NA POHOTOVOSTNEJ KARTE

### STRANA 1

**DÔLEŽITÉ - POHOTOVOSTNÁ KARTA**  
**ZIAGEN (abakavir) Perorálny roztok**  
**Noste túto kartu vždy pri sebe**

Pretože Ziagen obsahuje abakavir, u niektorých pacientov užívajúcich Ziagen sa môže rozvinúť reakcia z precitlivenosti (závažná alergická reakcia), ktorá **môže ohrozovať život** v prípade, že sa v liečbe Ziagenom pokračuje. **OKAMŽITE KONTAKTUJTE VÁŠHO LEKÁRA, ktorý vám poradí, či máte Ziagen prestať užívať:**

- 1) **ak ste dostali kožné vyrážky ALEBO**
- 2) **ak ste dostali jeden alebo viac príznakov z najmenej DVOCH nasledujúcich skupín**
  - horúčka
  - dušnosť, bolesť hrdla alebo kašeľ
  - nevoľnosť alebo vracanie alebo hnačka alebo bolesť brucha
  - ťažká únava alebo bolesti alebo celkový pocit choroby

Ak ste prestali užívať Ziagen kvôli tejto reakcii, **UŽ NIKDY NESMIETE ZNOVU UŽIŤ** Ziagen alebo iný liek obsahujúci abakavir (napr. Kivexa, Trizivir alebo Triumeq), pretože v **priebehu niekoľkých hodín** môže u vás dôjsť k zníženiu krvného tlaku ohrozujúcemu život alebo k úmrtiu **(pozri druhú stranu karty)**

### STRANA 2

Ak si myslíte, že máte reakciu z precitlivenosti na Ziagen, okamžite by ste mali kontaktovať vášho lekára. Sem napíšte kontaktné údaje vášho lekára:

Lekár: ..... Tel: .....

**Ak váš lekár nie je dostupný, musíte súrne vyhľadať náhradnú lekársku pomoc (napr. pohotovosť najbližšej nemocnice).**

Ak máte všeobecné otázky k informáciám o Ziagene, kontaktujte .....Tel ..... (tu bude uvedený názov miestnej spoločnosti a jej telefónne číslo).

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Ziagen 300 mg filmom obalené tablety abakavir

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte, možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### **DÔLEŽITÉ - Reakcie z precitlivenosti**

**Ziagen obsahuje abakavir** (ktorý je tiež účinnou látkou v **Kivexe, Triumeqe a Trizivire**).

U niektorých ľudí, ktorí užívajú abakavir, môže vzniknúť **reakcia z precitlivenosti** (závažná alergická reakcia), ktorá môže ohrozovať ich život, ak v užívaní liekov obsahujúcich abakavir pokračujú.

**Musíte si pozorne prečítať celú informáciu pod názvom „Reakcie z precitlivenosti“, ktorá je uvedená v rámečku v časti 4.**

Balenie Ziagenu obsahuje **pohotovostnú kartu**, ktorá upozorňuje vás a zdravotníckych pracovníkov na precitlivenosť na abakavir. **Oddel'te túto kartu a majte ju vždy pri sebe.**

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Ziagen a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ziagen
3. Ako užívať Ziagen
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ziagen
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Ziagen a na čo sa používa**

**Ziagen sa používa na liečbu infekcie HIV (vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti).**

Ziagen obsahuje účinnú látku abakavir. Abakavir patrí do skupiny antiretrovirových liekov označovaných ako *nukleozidové analógy inhibítorov reverznej transkriptázy (NRTI)*.

Ziagen infekciu HIV úplne nevylieči; znižuje množstvo vírusu v tele a udržiava ho na nízkej úrovni. Taktiež zvyšuje počet CD4 buniek v krvi. CD4 bunky sú typom bielej krvinky, ktoré sú pre telo dôležité tým, že mu pomáhajú prekonať infekciu.

Na liečbu Ziagenom nereaguje každá osoba rovnako. Váš lekár bude kontrolovať účinnosť vašej liečby.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ziagen

### Neužívajte Ziagen:

- ak ste **alergický** na abakavir (alebo na ktorýkoľvek iný liek obsahujúci abakavir - napr. na **Trizivir, Triumeq** alebo **Kivexu**) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)

**Pozorne si prečítajte celú informáciu o reakciách z precitlivenosti v časti 4.**

Ak sa domnievate, že sa vás to týka, **poradte sa so svojim lekárom.**

### Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Ziagenu

Niektorí ľudia, ktorí užívajú Ziagen na liečbu infekcie HIV, sú vystavení vyššiemu riziku vzniku závažných vedľajších účinkov. Musíte si byť vedomý dodatočných rizík:

- ak máte **stredne závažné alebo závažné ochorenie pečene**
- ak ste v minulosti prekonali **ochorenie pečene**, vrátane hepatitídy B alebo C
- ak trpíte závažnou **nadváhou** (najmä ak ste žena)
- ak máte **závažné ochorenie obličiek**

**Ak sa vás ktorákoľvek z tohto týka, porozprávajte sa so svojim lekárom.** Počas užívania vášho lieku môžete potrebovať dodatočné vyšetrenia, vrátane krvných vyšetrení. **Pre ďalšie informácie pozri časť 4.**

### Reakcie z precitlivenosti na abakavir

**Reakcia z precitlivenosti** (závažná alergická reakcia) môže vzniknúť dokonca aj u pacientov, ktorí nemajú gén HLA-B\*5701.

**Pozorne si prečítajte celú informáciu o reakciách z precitlivenosti v časti 4 tejto písomnej informácie.**

### Riziko kardiovaskulárnych udalostí

Nedá sa vylúčiť, že abakavir môže zvýšiť riziko vzniku kardiovaskulárnych udalostí.

**Oznámte svojmu lekárovi**, ak máte kardiovaskulárne problémy, fajčíte alebo trpíte ochoreniami, ktoré zvyšujú riziko kardiovaskulárnych ochorení, akými sú vysoký krvný tlak alebo cukrovka. Neprestávajte užívať Ziagen, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

### Dávajte si pozor na významné príznaky

U niektorých ľudí, ktorí užívajú lieky proti infekcii HIV, môžu vzniknúť ďalšie ochorenia, ktoré môžu byť závažné. Potrebujete poznať významné prejavy a príznaky, aby ste si na ne mohli dávať pozor počas užívania Ziagenu.

**Prečítajte si informáciu „Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV“ v časti 4 tejto písomnej informácie.**

### Iné lieky a Ziagen

**Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak teraz užívate ešte iné lieky** alebo ak ste nejaké lieky užívali v poslednom čase, vrátane liekov rastlinného pôvodu alebo iných liekov, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu. Ak počas užívania Ziagenu začnete užívať nový liek, nezabudnite to povedať svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

### Niektoré lieky sa môžu so Ziagenom vzájomne ovplyvňovať

Medzi ne patria:

- **fentyoín**, na liečbu **epilepsie**.  
Ak užívate fentyoín, **povedzte to svojmu lekárovi**. Váš lekár vás počas užívania Ziagenu možno bude musieť kontrolovať.
- **metadón**, ktorý sa používa ako **náhrada heroínu**. Abakavir zvyšuje rýchlosť, ktorou sa metadón vylučuje z tela. Ak užívate metadón, budú vás vyšetrovať kvôli abstinenčným príznakom. Môžete potrebovať zmenu dávky metadónu.  
Ak užívate metadón, **povedzte to svojmu lekárovi**.



- **riociguát**, ktorý sa používa na liečbu **vysokého krvného tlaku v krvných cievach** (pľúcnych tepnách), ktoré prenášajú krv zo srdca do pľúc. Možno budete potrebovať, aby vám váš lekár znížil dávku riociguátu, pretože abakavir môže zvýšiť hladinu riociguátu v krvi.

### **Tehotenstvo**

**Neodporúča sa užívať Ziagen počas tehotenstva.** Ziagen a podobné lieky môžu spôsobiť vedľajšie účinky u nenarodených detí (plodov). Ak ste Ziagen užívali počas tehotenstva, váš lekár môže požadovať pravidelné krvné testy a ďalšie diagnostické testy na sledovanie vývoja vášho dieťaťa. U detí, ktorých matky počas tehotenstva užívali NRTIs, prínos z ochrany proti HIV prevážil riziko vedľajších účinkov.

### **Dojčenie**

Dojčenie **sa neodporúča** u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa. Malé množstvo zložiek obsiahnutých v Ziagene môže tiež prejsť do vášho materského mlieka.

Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.**

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

**Neved'te vozidlo alebo neobsluhujte stroje, pokiaľ sa necítite dobre.**

### **Dôležité informácie o niektorých zložkách tabliet Ziagenu.**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať Ziagen**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Tablety prehltajte a zapite malým množstvom vody. Ziagen sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak tabletu (tablety) nedokážete prehltnúť, môžete ju (ich) rozdrviť a zmiešať s malým množstvom jedla alebo nápoja a ihneď užiť celú dávku.

### **Zostaňte v pravidelnom kontakte so svojim lekárom**

Ziagen pomáha udržiavať vaše ochorenie pod kontrolou. Musíte ho užívať každý deň, aby ste zabránili zhoršeniu ochorenia. Napriek tomu u vás môžu vzniknúť ďalšie infekcie a ochorenia súvisiace s infekciou HIV.

**Buďte v kontakte so svojim lekárom a neprestávajúce užívať Ziagen, pokiaľ vám to váš lekár neodporúči.**

## **Aké množstvo užívať**

### **Dospelí, dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou aspoň 25 kg**

**Zvyčajná dávka Ziagenu je 600 mg denne.** Táto dávka sa môže užívať buď ako jedna 300 mg tableta dvakrát denne, alebo ako dve 300 mg tablety jedenkrát denne.

### **Deti vo veku od jedného roka a s telesnou hmotnosťou nižšou ako 25 kg**

Podávaná dávka závisí od telesnej hmotnosti vášho dieťaťa. Odporúčaná dávka je:

- **Deti s telesnou hmotnosťou aspoň 20 kg a nižšou ako 25 kg:** Zvyčajná dávka Ziagenu je 450 mg denne. Táto dávka sa môže podávať buď ako 150 mg (polovica tablety) užívaných ráno a 300 mg (jedna celá tableta) užívaných večer, alebo ako 450 mg (jeden a pol tablety) jedenkrát denne, podľa toho, čo vám odporučil váš lekár.
- **Deti s telesnou hmotnosťou aspoň 14 kg a nižšou ako 20 kg:** Zvyčajná dávka Ziagenu je 300 mg denne. Táto dávka sa môže podávať buď ako 150 mg (polovica tablety) dvakrát denne, alebo ako 300 mg (jedna celá tableta) jedenkrát denne, podľa toho, čo vám odporučil váš lekár.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Perorálny roztok (20 mg abakaviru/ml) je tiež dostupný na liečbu detí starších ako tri mesiace a s telesnou hmotnosťou nižšou ako 14 kg, alebo pre ľudí, ktorí potrebujú nižšiu dávku ako zvyčajnú, alebo ktorí nemôžu užívať tablety.

### **Ak užijete viac Ziagenu, ako máte**

Ak náhodne užijete príliš veľké množstvo Ziagenu, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, alebo požiadajte o radu pohotovostné oddelenie v najbližšej nemocnici.

### **Ak zabudnete užiť Ziagen**

Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si na to spomeniete. Potom pokračujte vo vašej liečbe tak, ako predtým.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Je dôležité užívať Ziagen pravidelne, pretože ak ho budete užívať v nepravidelných časových intervaloch, vznik reakcie z precitlivenosti môže byť u vás pravdepodobnejší.

### **Ak ste prestali užívať Ziagen**

Ak ste prestali užívať Ziagen z akéhokoľvek dôvodu - najmä preto, lebo sa domnívate, že máte vedľajšie účinky alebo preto, lebo máte ďalšie ochorenie:

**Porozprávajte sa so svojím lekárom predtým, ako Ziagen začnete znovu užívať.** Váš lekár skontroluje, či vaše príznaky súviseli s reakciou z precitlivenosti. Ak sa lekár bude domnievať, že s ňou súviseli, **povie vám, aby ste už nikdy znovu neužili Ziagen ani žiaden iný liek obsahujúci abakavir (napr. Triumeq, Trizivir alebo Kivexu).** Je dôležité, aby ste toto odporúčanie dodržali.

Ak vám váš lekár povie, že Ziagen môžete začať znovu užívať, je možné, že vás požiada, aby ste prvé dávky užili v prostredí, v ktorom bude pre prípad potreby zabezpečená rýchla lekárska pomoc.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Keď sa liečite na infekciu HIV, môže byť ťažké určiť, či je príznak vedľajším účinkom Ziagenu alebo ďalších užívaných liekov, alebo či je dôsledkom samotného ochorenia HIV. **Preto je veľmi dôležité, aby ste sa so svojím lekárom porozprávali o akýchkoľvek zmenách vo vašom zdraví.**

**Reakcia z precitlivosti** (závažná alergická reakcia), popísaná v tejto písomnej informácii v rámciku pod názvom „Reakcie z precitlivosti“ môže vzniknúť dokonca aj u pacientov, ktorí nemajú gén HLA-B\*5701. **Je veľmi dôležité, aby ste si informáciu o tejto závažnej reakcii prečítali a porozumeli jej.**

Okrem nižšie uvedených vedľajších účinkov spojených s užívaním Ziagenu sa počas kombinovanej liečby infekcie HIV môžu objaviť ďalšie ochorenia.

Je dôležité, aby ste si prečítali informáciu uvedenú ďalej v tejto časti pod názvom „Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV“.

##### **Reakcie z precitlivosti**

**Ziagen** obsahuje **abakavir** (ktorý je tiež účinnou látkou v **Trizivire, Triumeqe a Kivexe**). Abakavir môže spôsobiť závažnú alergickú reakciu známu ako reakcia z precitlivosti. Tieto reakcie z precitlivosti sa častejšie pozorovali u ľudí užívajúcich lieky, ktoré obsahujú abakavir.

##### **U koho tieto reakcie vzniknú?**

Reakcia z precitlivosti na abakavir môže vzniknúť u ktorejkoľvek osoby, ktorá užíva Ziagen, a môže byť život ohrozujúca, ak sa pokračuje v liečbe.

Vznik takejto reakcie je u vás pravdepodobnejší, ak máte gén označovaný ako **HLA-B\*5701** (ale táto reakcia u vás môže vzniknúť aj vtedy, ak tento gén nemáte). Ak je to možné, pred predpísaním Ziagenu vám urobia vyšetrenie na prítomnosť tohto génu. **Ak viete, že tento gén máte, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako užíjete Ziagen.**

Približne u 3 až 4 pacientov zo 100 pacientov liečených abakavirom v klinickom skúšaní, ktorí nemali gén HLA-B\*5701, vznikla reakcia z precitlivenosti.

### **Aké sú príznaky?**

Najčastejšie príznaky sú:

- **horúčka** (vysoká teplota) a **kožná vyrážka**.

Ďalšie časté príznaky sú:

- nauzea (pocit nevoľnosti), vracanie, hnačka, bolesť brucha (žalúdku), silná únava.

Medzi ďalšie príznaky patria:

Bolesť kĺbov alebo svalov, opuch krku, dýchavičnosť, bolesť hrdla, kašeľ, občasné bolesti hlavy, zápal oka (konjunktivitída), vredy v ústach, nízky krvný tlak, mravčenie alebo necitlivosť rúk alebo nôh.

### **Kedy k týmto reakciám dochádza?**

Reakcie z precitlivenosti sa môžu objaviť kedykoľvek počas liečby Ziagenom, ale pravdepodobnejšie k nim dôjde počas prvých 6 týždňov liečby.

**Ak sa staráte o dieťa, ktoré je liečené Ziagenom, je dôležité, aby ste rozumeli informáciám o tejto reakcii z precitlivenosti. Ak sa u vášho dieťaťa prejavia nižšie popísané príznaky, je dôležité, aby ste sa riadili uvedenými pokynmi.**

### **Ihneď sa skontaktujte so svojím lekárom:**

- 1 ak sa u vás objaví kožná vyrážka, ALEBO**
- 2 ak sa u vás objavia príznaky minimálne z 2 nasledovných skupín:**
  - horúčka
  - dýchavičnosť, bolesť hrdla alebo kašeľ
  - nauzea alebo vracanie, hnačka alebo bolesť brucha
  - silná únava alebo ubolenosť alebo celkový pocit choroby

**Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste Ziagen prestali užívať.**

### **Ak ste prestali užívať Ziagen**

Ak ste prestali užívať Ziagen kvôli reakcii z precitlivenosti, **už NIKDY nesmiete ZNOVU užiť Ziagen ani žiaden iný liek obsahujúci abakavir (napr. Trizivir, Triumeq alebo Kivexu)**. Ak ho znovu užijete, v priebehu niekoľkých hodín vám krvný tlak môže nebezpečne klesnúť, čo môže spôsobiť smrť.

Ak ste prestali užívať Ziagen z akéhokoľvek dôvodu - najmä preto, lebo sa domnievate, že máte vedľajšie účinky alebo preto, lebo máte ďalšie ochorenie:

**Porozprávajte sa so svojím lekárom predtým, ako Ziagen začnete znovu užívať.** Váš lekár preverí, či vaše príznaky súviseli s reakciou z precitlivenosti. Ak sa lekár bude domnievať, že s ňou súviseli, **povie vám, aby ste už nikdy znovu neužili Ziagen ani žiaden iný liek obsahujúci abakavir (napr. Trizivir, Triumeq alebo Kivexu)**. Je dôležité, aby ste toto odporúčanie dodržali.

Reakcie z precitlivenosti občas vznikli u osôb, ktoré znovu začali užívať lieky obsahujúce abakavir, ale ktoré mali pred pozastavením jeho užívania iba jeden z príznakov uvedených na pohotovostnej karte.

U pacientov, ktorí v minulosti užívali lieky obsahujúce abakavir bez toho, že by mali akékoľvek príznaky precitlivenosti, veľmi zriedkavo vznikla reakcia z precitlivenosti, keď tieto lieky začali znovu užívať.

Ak vám váš lekár povie, že Ziagen môžete začať znovu užívať, možno vás požiada, aby ste prvé dávky užili v prostredí, v ktorom bude pre prípad potreby zabezpečená rýchla lekárska pomoc.

**Ak ste precitlivý na Ziagen, vráťte všetky nepoužité tablety Ziagenu vášmu lekárovi alebo lekárnikovi na bezpečné znehodnotenie.** Poradte sa o tomto so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Balenie Ziagenu obsahuje **pohotovostnú kartu**, ktorá upozorňuje vás a zdravotníckych pracovníkov na reakcie z precitlivosti. **Oddel'te túto kartu a majte ju vždy pri sebe.**

### Časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 10** osôb:

- reakcia z precitlivosti
- pocit nevoľnosti (*nauzea*)
- bolesť hlavy
- vracanie
- hnačka
- nechutenstvo
- únava, nedostatok energie
- horúčka (vysoká teplota)
- kožná vyrážka.

### Zriedkavé vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 1 000** osôb:

- zápal podžalúdkovej žľazy (*pankreatitída*).

### Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 10 000** osôb:

- kožná vyrážka, pri ktorej sa môžu tvoriť pľuzgierie a ktorá vyzerá ako terčiky (v strede tmavé bodky obklopené bledšou plochou s tmavým kruhom po okraji) (*multiformný erytém*)
- po celom tele rozšírená vyrážka s pľuzgiermi a odlupujúca sa koža, najmä v okolí úst, nosa, očí a pohlavných orgánov (*Stevensov-Johnsonov syndróm*) a závažnejšia forma spôsobujúca odlupovanie kože na viac než 30 % plochy tela (*toxická epidermálna nekrolýza*)
- laktátová acidóza (nadmerné množstvo kyseliny mliečnej v krvi).

**Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov, ihneď sa skontaktujte s lekárom.**

### Ak sa u vás prejavia vedľajšie účinky

**Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**, ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo problémový alebo ak spozorujete akékoľvek vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

### Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV

Kombinovaná liečba, ako je liečba Ziagenom, môže spôsobiť, že počas liečby infekcie HIV vzniknú ďalšie ochorenia.

### Príznaky infekcie a zápalu

#### Znovuvzplanutie predchádzajúcich infekcií

Ľudia s pokročilou infekciou HIV (AIDS) majú oslabený imunitný systém a sú náchylnejší na vznik závažných infekcií (*oportúnnych infekcií*). Po začatí liečby môže u týchto ľudí dôjsť k znovuvzplanutiu predchádzajúcich, skrytých infekcií, čo spôsobuje prejavy a príznaky zápalu. Tieto príznaky sú pravdepodobne spôsobené tým, že imunitný systém sa stáva silnejším, čím telo začne bojovať proti týmto infekciám. Príznaky zvyčajne zahŕňajú **horúčku** a niektoré z nasledujúceho:

- bolesť hlavy
- bolesť žalúdka
- ťažkosti s dýchaním

Keď imunitný systém zosilnie, v zriedkavých prípadoch môže napadnúť aj zdravé telesné tkanivá (*autoimunitné poruchy*). Príznaky autoimunitných porúch sa môžu objaviť mnoho mesiacov po tom, ako začnete užívať liek na liečbu infekcie HIV. Príznaky môžu zahŕňať:

- palpitácie (rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca) alebo tremor (chvenie rúk)
- hyperaktivitu (nadmerný nepokoj alebo nadmernú pohyblivosť)
- slabosť začínajúcu sa v rukách a nohách a postupujúcu smerom k trupu tela

Ak budete mať počas užívania Ziagenu akékoľvek príznaky infekcie:

**Bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi.** Neužívajte iné lieky proti infekcii, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

### **Môžete mať problémy s kosťami**

U niektorých ľudí, u ktorých je infekcia HIV liečená kombinovanou liečbou, vznikne ochorenie nazývané *osteonekróza*. Pri tomto ochorení dochádza k odumretiu častí kostného tkaniva následkom zníženého prítoku krvi do kosti. Ľudia môžu byť náchylnejší na vznik tohto ochorenia:

- ak sú dlhodobo liečení kombinovanou liečbou
- ak užívajú aj protizápalové lieky nazývané kortikosteroidy
- ak požívajú alkohol
- ak je ich imunitný systém veľmi oslabený
- ak trpia nadváhou.

### **Medzi prejavy osteonekrózy patria:**

- stuhnutosť kĺbov
- bolesť kĺbov (hlavne v bedrách, kolene alebo ramene)
- ťažkosti s pohybom.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov:

**Povedzte to svojmu lekárovi.**

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárničku. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Ziagen**

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Ziagen obsahuje**

Liečivo v každej filmom obalenej tablete s deliacou ryhou Ziagenu je 300 mg abakaviru (vo forme sulfátu).

Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, sodná soľ karboxymetylškrobu, magnéziumstearát a koloidný oxid kremičitý v jadre tablety. Obal tablety obsahuje triacetín, hypromelózu, oxid titaničitý, polysorbát 80 a žltý oxid železitý.

**Ako vyzerá Ziagen a obsah balenia**

Filmom obalené tablety Ziagenu majú na oboch stranách označenie „GX 623“. Tablety s deliacou rýhou sú žltej farby a majú podlhovastý tvar a dodávajú sa v blistroch obsahujúcich 60 tabliet.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii:**

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

**Výrobcovia:**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
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

**France**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**Portugal**

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

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.



## Písomná informácia pre používateľa

### Ziagen 20 mg/ml perorálny roztok abakavir

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte, možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

### **DÔLEŽITÉ - Reakcie z precitlivenosti**

**Ziagen obsahuje abakavir** (ktorý je tiež účinnou látkou v **Kivexe, Triumeqe a Trizivire**).

U niektorých ľudí, ktorí užívajú abakavir, môže vzniknúť **reakcia z precitlivenosti** (závažná alergická reakcia), ktorá môže ohrozovať ich život, ak v užívaní liekov obsahujúcich abakavir pokračujú.

**Musíte si pozorne prečítať celú informáciu pod názvom „Reakcie z precitlivenosti“, ktorá je uvedená v rámečku v časti 4.**

Balenie Ziagenu obsahuje **pohotovostnú kartu**, ktorá upozorňuje vás a zdravotníckych pracovníkov na precitlivenosť na abakavir. **Oddel'te túto kartu a majte ju vždy pri sebe.**

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Ziagen a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ziagen
3. Ako užívať Ziagen
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ziagen
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### **1. Čo je Ziagen a na čo sa používa**

**Ziagen sa používa na liečbu infekcie HIV (vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti).**

Ziagen obsahuje účinnú látku abakavir. Abakavir patrí do skupiny antiretrovirových liekov označovaných ako *nukleozidové analógy inhibítorov reverznej transkriptázy (NRTI)*.

Ziagen infekciu HIV úplne nevylieči; znižuje množstvo vírusu v tele a udržiava ho na nízkej úrovni. Taktiež zvyšuje počet CD4 buniek v krvi. CD4 bunky sú typom bielej krvinky, ktoré sú pre telo dôležité tým, že mu pomáhajú prekonať infekciu.

Na liečbu Ziagenom nereaguje každá osoba rovnako. Váš lekár bude kontrolovať účinnosť vašej liečby.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ziagen

### Neužívajte Ziagen:

- ak ste **alergický** na abakavir (alebo na ktorýkoľvek iný liek obsahujúci abakavir - napr. na **Trizivir, Triumeq** alebo **Kivexu**) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)

**Pozorne si prečítajte celú informáciu o reakciách z precitlivenosti v časti 4.**

Ak sa domnievate, že sa vás to týka, **poradte sa so svojim lekárom.**

### Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Ziagenu

Niektorí ľudia, ktorí užívajú Ziagen na liečbu infekcie HIV, sú vystavení vyššiemu riziku vzniku závažných vedľajších účinkov. Musíte si byť vedomý dodatočných rizík:

- ak máte **stredne závažné alebo závažné ochorenie pečene**
- ak ste v minulosti prekonali **ochorenie pečene**, vrátane hepatitídy B alebo C
- ak trpíte závažnou **nadváhou** (najmä ak ste žena)
- ak máte **závažné ochorenie obličiek**

**Ak sa vás ktorákoľvek z tohto týka, porozprávajte sa so svojim lekárom.** Počas užívania vášho lieku môžete potrebovať dodatočné vyšetrenia, vrátane krvných vyšetrení. **Pre ďalšie informácie pozri časť 4.**

### Reakcie z precitlivenosti na abakavir

**Reakcia z precitlivenosti** (závažná alergická reakcia) môže vzniknúť dokonca aj u pacientov, ktorí nemajú gén HLA-B\*5701.

**Pozorne si prečítajte celú informáciu o reakciách z precitlivenosti v časti 4 tejto písomnej informácie.**

### Riziko kardiovaskulárnych udalostí

Nedá sa vylúčiť, že abakavir môže zvýšiť riziko vzniku kardiovaskulárnych udalostí.

**Oznámte svojmu lekárovi**, ak máte kardiovaskulárne problémy, fajčíte alebo trpíte ochoreniami, ktoré zvyšujú riziko kardiovaskulárnych ochorení, akými sú vysoký krvný tlak alebo cukrovka. Neprestávajte užívať Ziagen, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

### Dávajte si pozor na významné príznaky

U niektorých ľudí, ktorí užívajú lieky proti infekcii HIV, môžu vzniknúť ďalšie ochorenia, ktoré môžu byť závažné. Potrebujete poznať významné prejavy a príznaky, aby ste si na ne mohli dávať pozor počas užívania Ziagenu.

**Prečítajte si informáciu „Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV“ v časti 4 tejto písomnej informácie.**

### Iné lieky a Ziagen

**Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak teraz užívate ešte iné lieky** alebo ak ste nejaké lieky užívali v poslednom čase, vrátane liekov rastlinného pôvodu alebo iných liekov, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu. Ak počas užívania Ziagenu začnete užívať nový liek, nezabudnite to povedať svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

### Niektoré lieky sa môžu so Ziagenom vzájomne ovplyvňovať

Medzi ne patria:

- **fenytoín**, na liečbu **epilepsie**.  
Ak užívate fenytoín, **povedzte to svojmu lekárovi**. Váš lekár vás počas užívania Ziagenu možno bude musieť kontrolovať.
- **metadón**, ktorý sa používa ako **náhrada heroínu**. Abakavir zvyšuje rýchlosť, ktorou sa metadón vylučuje z tela. Ak užívate metadón, budú vás vyšetrovať kvôli abstinenčným príznakom. Môžete potrebovať zmenu dávky metadónu.  
Ak užívate metadón, **povedzte to svojmu lekárovi**.

- **riociguát**, ktorý sa používa na liečbu **vysokého krvného tlaku v krvných cievach** (pľúcnych tepnách), ktoré prenášajú krv zo srdca do pľúc. Možno budete potrebovať, aby vám váš lekár znížil dávku riociguátu, pretože abakavir môže zvýšiť hladinu riociguátu v krvi.

### **Tehotenstvo**

**Neodporúča sa užívať Ziagen počas tehotenstva.** Ziagen a podobné lieky môžu spôsobiť vedľajšie účinky u nenarodených detí (plodov). Ak ste Ziagen užívali počas tehotenstva, váš lekár môže požadovať pravidelné krvné testy a ďalšie diagnostické testy na sledovanie vývoja vášho dieťaťa. U detí, ktorých matky počas tehotenstva užívali NRTIs, prínos z ochrany proti HIV prevážil riziko vedľajších účinkov.

### **Dojčenie**

Dojčenie **sa neodporúča** u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa. Malé množstvo zložiek obsiahnutých v Ziagene môže tiež prejsť do vášho materského mlieka.

Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.**

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

**Nevedzte vozidlo alebo neobsluhujte stroje, pokiaľ sa necítite dobre.**

### **Dôležité informácie o niektorých zložkách perorálneho roztoku Ziagenu**

Tento liek obsahuje sladidlo sorbitol (približne 5 g v každej 15 ml dávke), ktorý môže mať mierny laxatívny (preháňací) účinok. Neužívajte lieky obsahujúce sorbitol, ak máte vrodenú intoleranciu fruktózy. Kalorická hodnota sorbitolu je 2,6 kcal/g.

Ziagen obsahuje aj konzervačné látky (*parahydroxybenzoáty*), ktoré môžu vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené).

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Perorálny roztok Ziagen obsahuje 50 mg/ml propylénglykolu. Pri užívaní podľa dávkovacích odporúčaní každá 15 ml dávka obsahuje približne 750 mg propylénglykolu.

- Ak má vaše dieťa menej ako 5 rokov, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika pred podaním tohto lieku dieťaťu, obzvlášť ak užíva iné lieky, ktoré obsahujú propylénglykol alebo alkohol.
- Ak ste tehotná alebo dojčíte, neužívajte tento liek, ak vám to neodporučil váš lekár. Váš lekár môže vykonávať dodatočné kontroly, kým užívate tento liek.
- Ak máte ochorenie pečene alebo obličiek, neužívajte tento liek, ak vám to neodporučil váš lekár. Váš lekár môže vykonávať dodatočné kontroly, kým užívate tento liek.

### **3. Ako užívať Ziagen**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Ziagen sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

#### **Zostaňte v pravidelnom kontakte so svojim lekárom**

Ziagen pomáha udržiavať vaše ochorenie pod kontrolou. Musíte ho užívať každý deň, aby ste zabránili zhoršeniu ochorenia. Napriek tomu u vás môžu vzniknúť ďalšie infekcie a ochorenia súvisiace s infekciou HIV.

**Buďte v kontakte so svojim lekárom a neprestávajúce užívať Ziagen, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.**

## Aké množstvo užívať

### Dospelí, dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou aspoň 25 kg

Zvyčajná dávka Ziagenu je **600 mg (30 ml) denne**. Táto dávka sa môže užívať buď ako 300 mg (15 ml) dvakrát denne, alebo ako 600 mg (30 ml) jedenkrát denne.

### Deti vo veku od 3 mesiacov a s telesnou hmotnosťou nižšou ako 25 kg

Dávka závisí od telesnej hmotnosti dieťaťa. Odporúčaná dávka je 8 mg/kg dvakrát denne alebo 16 mg/kg (30 ml) jedenkrát denne, až do najvyššej celkovej dennej dávky 600 mg.

### Ako odmerať dávku a užívať liek

Použijete perorálnu dávkovaciu striekačku, ktorá sa dodáva s balením na presné odmeranie vašej dávky. Plná striekačka obsahuje 10 ml roztoku.

1. Odstráňte plastový obal zo striekačky/adaptéra.
2. **Odstráňte uzáver fľaše.** Odložte ho na bezpečné miesto.
3. Odstráňte adaptér zo striekačky.
4. Fľašu pevne držte. **Vtlačte plastový adaptér do hrdla fľaše.**
5. Pevne **zasuňte striekačku** do adaptéra.
6. Fľašu prevráťte hore dnom.
7. **Ťahajte piest striekačky**, pokým striekačka nebude obsahovať prvú časť vašej celej dávky.
8. Prevráťte fľašu dolu dnom. **Vytiahnite striekačku** z adaptéra.
9. **Vložte si striekačku do úst** tak, že hrot striekačky umiestnite oproti vnútornej strane líca. **Piest stláčajte pomaly**, aby ste mali čas na prehltnutie dávky. **Nestláčajte príliš prudko** a nevystreknite tekutinu do zadnej časti hrdla, lebo by ste sa mohli začať dusiť.
10. **Dôkladne vyčistite striekačku vždy, keď ju vyprázdните.**
11. **Opakujte kroky 5 až 10** rovnakým spôsobom, až kým neužijete vašu celú dávku. *Napríklad, ak je vaša dávka 30 ml, potrebujete užiť 3 striekačky plné lieku.*
12. Po užití celej dávky striekačku dôkladne umyte v čistej vode. Pred opätovným použitím ju nechajte úplne vyschnúť.
13. **Fľašu pevne uzatvorte** uzáverom a adaptér v nej ponechajte.

### Ak užijete viac Ziagenu, ako máte

Ak náhodne užijete príliš veľké množstvo Ziagenu, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, alebo požiadajte o radu pohotovostné oddelenie v najbližšej nemocnici.

### Ak zabudnete užiť Ziagen

Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si na to spomeniete. Potom pokračujte vo vašej liečbe tak, ako predtým.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Je dôležité užívať Ziagen pravidelne, pretože ak ho budete užívať v nepravidelných časových intervaloch, vznik reakcie z precitlivenosti môže byť u vás pravdepodobnejší.

### Ak ste prestali užívať Ziagen

Ak ste prestali užívať Ziagen z akéhokoľvek dôvodu - najmä preto, lebo sa domnívate, že máte vedľajšie účinky alebo preto, lebo máte ďalšie ochorenie:

**Porozprávjajte sa so svojím lekárom predtým, ako Ziagen začnete znovu užívať.** Váš lekár skontroluje, či vaše príznaky súviseli s reakciou z precitlivenosti. Ak sa lekár bude domnievať, že s ňou súviseli, **povie vám, aby ste už nikdy znovu neužili Ziagen ani žiaden iný liek obsahujúci abakavir (napr. Triumeq, Trizivir alebo Kivexu).** Je dôležité, aby ste toto odporúčanie dodržali.

Ak vám váš lekár povie, že Ziagen môžete začať znovu užívať, je možné, že vás požiada, aby ste prvé dávky užili v prostredí, v ktorom bude pre prípad potreby zabezpečená rýchla lekárska pomoc.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Keď sa liečite na infekciu HIV, môže byť ťažké určiť, či je príznak vedľajším účinkom Ziagenu alebo ďalších užívaných liekov, alebo či je dôsledkom samotného ochorenia HIV. **Preto je veľmi dôležité, aby ste sa so svojim lekárom porozprávali o akýchkoľvek zmenách vo vašom zdraví.**

**Reakcia z precitlivenosti** (závažná alergická reakcia), popísaná v tejto písomnej informácii v rámciku pod názvom „Reakcie z precitlivenosti“ môže vzniknúť dokonca aj u pacientov, ktorí nemajú gén HLA-B\*5701. **Je veľmi dôležité, aby ste si informáciu o tejto závažnej reakcii prečítali a porozumeli jej.**

Okrem nižšie uvedených vedľajších účinkov spojených s užívaním Ziagenu sa počas kombinovanej liečby infekcie HIV môžu objaviť ďalšie ochorenia.

Je dôležité, aby ste si prečítali informáciu uvedenú ďalej v tejto časti pod názvom „Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV“.

#### **Reakcie z precitlivenosti**

**Ziagen** obsahuje **abakavir** (ktorý je tiež účinnou látkou v **Kivexe, Triumeqe** a **Trizivire**). Abakavir môže spôsobiť závažnú alergickú reakciu známu ako reakcia z precitlivenosti. Tieto reakcie z precitlivenosti sa častejšie pozorovali u ľudí užívajúcich lieky, ktoré obsahujú abakavir.

#### **U koho tieto reakcie vzniknú?**

Reakcia z precitlivenosti na abakavir môže vzniknúť u ktorejkoľvek osoby, ktorá užíva Ziagen, a môže byť život ohrozujúca, ak sa pokračuje v liečbe.

Vznik takejto reakcie je u vás pravdepodobnejší, ak máte gén označovaný ako **HLA-B\*5701** (ale táto reakcia u vás môže vzniknúť aj vtedy, ak tento gén nemáte). Ak je to možné, pred predpísaním Ziagenu vám urobia vyšetrenie na prítomnosť tohto génu. **Ak viete, že tento gén máte, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako užijete Ziagen.**

Približne u 3 až 4 pacientov zo 100 pacientov liečených abakavirom v klinickom skúšaní, ktorí nemali gén HLA-B\*5701, vznikla reakcia z precitlivenosti.

#### **Aké sú príznaky?**

Najčastejšie príznaky sú:

- **horúčka** (vysoká teplota) a **kožná vyrážka**.

Ďalšie časté príznaky sú:

- nauzea (pocit nevoľnosti), vracanie, hnačka, bolesť brucha (žalúdka), silná únava.

Medzi ďalšie príznaky patria:

Bolesť kĺbov alebo svalov, opuch krku, dýchavičnosť, bolesť hrdla, kašeľ, občasné bolesti hlavy, zápal oka (konjunktivitída), vredy v ústach, nízky krvný tlak, mravčenie alebo necitlivosť rúk alebo nôh.

#### **Kedy k týmto reakciám dochádza?**

Reakcie z precitlivenosti sa môžu objaviť kedykoľvek počas liečby Ziagenom, ale pravdepodobnejšie k nim dôjde počas prvých 6 týždňov liečby.

**Ak sa staráte o dieťa, ktoré je liečené Ziagenom, je dôležité, aby ste rozumeli informáciám o tejto reakcii z precitlivenosti. Ak sa u vášho dieťaťa prejavia nižšie popísané príznaky, je dôležité, aby ste sa riadili uvedenými pokynmi.**

**Ihneď sa skontaktujte so svojím lekárom:**

- 1 ak sa u vás objaví kožná vyrážka, ALEBO**
- 2 ak sa u vás objavia príznaky minimálne z 2 nasledovných skupín:**

- horúčka
- dýchavičnosť, bolesť hrdla alebo kašeľ
- nauzea alebo vracanie, hnačka alebo bolesť brucha
- silná únava alebo ubolenosť alebo celkový pocit choroby

**Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste Ziagen prestali užívať.**

**Ak ste prestali užívať Ziagen**

Ak ste prestali užívať Ziagen kvôli reakcii z precitlivenosti, **už NIKDY nesmiete ZNOVU užiť Ziagen ani žiaden iný liek obsahujúci abakavir (napr. Trizivir, Triumeq alebo Kivexu)**. Ak ho znovu užijete, v priebehu niekoľkých hodín vám krvný tlak môže nebezpečne klesnúť, čo môže spôsobiť smrť.

Ak ste prestali užívať Ziagen z akéhokoľvek dôvodu - najmä preto, lebo sa domnievate, že máte vedľajšie účinky alebo preto, lebo máte ďalšie ochorenie:

**Porozprávajte sa so svojím lekárom predtým, ako Ziagen začnete znovu užívať.** Váš lekár preverí, či vaše príznaky súviseli s reakciou z precitlivenosti. Ak sa lekár bude domnievať, že s ňou súviseli, **povie vám, aby ste už nikdy znovu neužili Ziagen ani žiaden iný liek obsahujúci abakavir (napr. Trizivir, Triumeq alebo Kivexu)**. Je dôležité, aby ste toto odporúčanie dodržali.

Reakcie z precitlivenosti občas vznikli u osôb, ktoré znovu začali užívať lieky obsahujúce abakavir, ale ktoré mali pred pozastavením jeho užívania iba jeden z príznakov uvedených na pohotovostnej karte.

U pacientov, ktorí v minulosti užívali lieky obsahujúce abakavir bez toho, že by mali akékoľvek príznaky precitlivenosti, veľmi zriedkavo vznikla reakcia z precitlivenosti, keď tieto lieky začali znovu užívať.

Ak vám váš lekár povie, že Ziagen môžete začať znovu užívať, možno vás požiada, aby ste prvé dávky užili v prostredí, v ktorom bude pre prípad potreby zabezpečená rýchla lekárska pomoc.

**Ak ste precitlivený na Ziagen, vráťte všetok nepoužitý perorálny roztok Ziagenu vášmu lekárovi alebo lekárnikovi na bezpečné znehodnotenie.** Porad'te sa o tomto so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Balenie Ziagenu obsahuje **pohotovostnú kartu**, ktorá upozorňuje vás a zdravotníckych pracovníkov na reakcie z precitlivenosti. **Oddel'te túto kartu a majte ju vždy pri sebe.**

### **Časté vedľajšie účinky**

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 10** osôb:

- reakcia z precitlivenosti
- pocit nevoľnosti (*nauzea*)
- bolesť hlavy
- vracanie
- hnačka
- nechutenstvo
- únava, nedostatok energie
- horúčka (vysoká teplota)
- kožná vyrážka.

### Zriedkavé vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 1 000** osôb:

- zápal podžalúdkovej žľazy (*pankreatitída*).

### Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 10 000** osôb:

- kožná vyrážka, pri ktorej sa môžu tvoriť pľuzgier a ktorá vyzerá ako terčiky (v strede tmavé bodky obklopené bledšou plochou s tmavým kruhom po okraji) (*multiformný erytém*)
- po celom tele rozšírená vyrážka s pľuzgiermi a odlupujúca sa koža, najmä v okolí úst, nosa, očí a pohlavných orgánov (*Stevensov-Johnsonov syndróm*) a závažnejšia forma spôsobujúca odlupovanie kože na viac než 30 % plochy tela (*toxická epidermálna nekrolýza*)
- laktátová acidóza (nadmerné množstvo kyseliny mliečnej v krvi).

**Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov, ihneď sa skontaktujte s lekárom.**

### Ak sa u vás prejavia vedľajšie účinky

**Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**, ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo problémový alebo ak spozorujete akékoľvek vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

### Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV

Kombinovaná liečba, ako je liečba Ziagenom, môže spôsobiť, že počas liečby infekcie HIV vzniknú ďalšie ochorenia.

### Príznaky infekcie a zápalu

#### Znovuvzplanutie predchádzajúcich infekcií

Ľudia s pokročilou infekciou HIV (AIDS) majú oslabený imunitný systém a sú náchylnejší na vznik závažných infekcií (*oportúnnych infekcií*). Po začatí liečby môže u týchto ľudí dôjsť k znovuvzplanutiu predchádzajúcich, skrytých infekcií, čo spôsobuje prejavy a príznaky zápalu. Tieto príznaky sú pravdepodobne spôsobené tým, že imunitný systém sa stáva silnejším, čím telo začne bojovať proti týmto infekciám. Príznaky zvyčajne zahŕňajú **horúčku** a niektoré z nasledujúceho:

- bolesť hlavy
- bolesť žalúdka
- ťažkosti s dýchaním

Keď imunitný systém zosilnie, v zriedkavých prípadoch môže napadnúť aj zdravé telesné tkanivá (*autoimunitné poruchy*). Príznaky autoimunitných porúch sa môžu objaviť mnoho mesiacov po tom, ako začnete užívať liek na liečbu infekcie HIV. Príznaky môžu zahŕňať:

- palpácie (rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca) alebo tremor (chvenie rúk)
- hyperaktivitu (nadmerný nepokoj alebo nadmernú pohyblivosť)
- slabosť začínajúcu sa v rukách a nohách a postupujúcu smerom k trupu tela

Ak budete mať počas užívania Ziagenu akékoľvek príznaky infekcie:

**Bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi.** Neužívajte iné lieky proti infekcii, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

## Môžete mať problémy s kosťami

U niektorých ľudí, u ktorých je infekcia HIV liečená kombinovanou liečbou, vznikne ochorenie nazývané *osteonekróza*. Pri tomto ochorení dochádza k odumretiu častí kostného tkaniva následkom zníženého prítoku krvi do kosti. Ľudia môžu byť náchylnejší na vznik tohto ochorenia:

- ak sú dlhodobo liečení kombinovanou liečbou
- ak užívajú aj protizápalové lieky nazývané kortikosteroidy
- ak požívajú alkohol
- ak je ich imunitný systém veľmi oslabený
- ak trpia nadváhou.

### Medzi prejavy osteonekrózy patria:

- stuhnutosť kĺbov
- bolesť kĺbov (hlavne v bedrách, kolene alebo ramene)
- ťažkosti s pohybom.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov:

**Povedzte to svojmu lekárovi.**

### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Ziagen

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Perorálny roztok znehodnoťte po uplynutí 2 mesiacov od prvého otvorenia.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Ziagen obsahuje

Liečivo v perorálnom roztoku Ziagenu je 20 mg abakaviru (vo forme sulfátu) v každom ml roztoku.

Ďalšie zložky sú sorbitol 70 % (E420), sodná soľ sacharínu, citrónan sodný, bezvodá kyselina citrónová, metyl-parahydroxybenzoát (E218), propyl-parahydroxybenzoát (E216), propylénglykol (E1520), maltodextrín, kyselina mliečna, triacetín, umelá jahodová a banánová príchuť, čistená voda, hydroxid sodný a/alebo kyselina chlorovodíková na úpravu pH.

### Ako vyzerá Ziagen a obsah balenia

Perorálny roztok Ziagenu je čírej až slabo žltej farby, ktorá sa v priebehu času môže zmeniť na hnedú, s jahodovou/banánovou príchuťou. Dodáva sa v škatuliach obsahujúcich bielu polyetylénovú fľašu s bezpečnostným uzáverom proti otvoreniu deťmi. Fľaša obsahuje 240 ml (20 mg abakaviru/ml) roztoku. Balenie tiež obsahuje 10 ml perorálnu dávkovaciu striekačku a plastový adaptér na fľašu.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Holandsko



**Výrobca:** ViiV Healthcare Trading Services UK Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Írsko.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Danmark**

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

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

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

**Κύπρος**  
ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

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

**Slovenija**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

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

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

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.