

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).

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. Vyšetrenie sa tiež odporúča pred opätovným zahájením liečby s abakavirom u pacientov s neznámym HLA-B*5701 stavom, ktorí predtým tolerovali abakavir (pozri „Liečba po prerušení liečby Ziagenom“). Abakavir sa nemá používať u pacientov, u ktorých je potvrdené nosičstvo alely HLA-B*5701, pokiaľ u takýchto pacientov nie je k dispozícii žiadna iná terapeutická možnosť, a to na základe predchádzajúcej liečby a testovania rezistencie (pozri časť 4.4 a 4.8).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Ziagen možno užívať s jedlom alebo nalačno.

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, alternatívne môžu tabletu(y) rozdrviť a pridať do malého množstva polotuhého jedla alebo tekutiny, ktoré sa má celé ihneď skonsumovať (pozri časť 5.2).

Dospelí a mladí (starší ako 12 rokov): 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).

Pacienti, ktorí prechádzajú na dávkovacie schému jedenkrát denne majú užiť 300 mg dvakrát denne a prejsť na 600 mg jedenkrát denne nasledujúce ráno. Pokiaľ sa dáva prednosť večernej dávkovacej schéme jedenkrát denne, 300 mg Ziagenu sa má užiť len v prvé ráno, po ktorých bude nasledovať 600 mg večer. Pri zmene späť na dávkovacie schému dvakrát denne majú pacienti dokončiť dennú liečbu a začať 300 mg dvakrát denne nasledujúce ráno.

Deti (mladšie ako 12 rokov):

Pri tabletách Ziagenu sa odporúča dávkovanie podľa skupín založených na telesnej hmotnosti. Táto dávkovacia schéma pre pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 14-30 kg je založená hlavne na farmakokinetickom modelovaní. Môže dôjsť k farmakokinetickej nadmernej expozícii abakaviru, pretože pri tejto liekovej forme nie je možné dosiahnuť presné dávkovanie. Z tohto dôvodu je u týchto pacientov potrebné dôkladné bezpečnostné monitorovanie.

Deti s telesnou hmotnosťou aspoň 30 kg: užívať sa má dávka pre dospelých 300 mg dvakrát denne.

Deti s telesnou hmotnosťou > 21 kg až < 30 kg: polovica tablety Ziagenu užívaná ráno a jedna celá tableta užívaná večer.

Deti s telesnou hmotnosťou od 14 do 21 kg: polovica tablety Ziagenu dvakrát denne.

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

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 nie je možné dať žiadne odporúčania týkajúce sa dávkovania. O pacientoch so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje, a preto sa používanie abakaviru neodporúča, pokiaľ to nie je považované za nevyhnutné. Ak sa abakavir používa u pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, je potrebné pozorné sledovanie, a ak je to možné, odporúča sa sledovanie plazmatických hladín abakaviru (pozri časť 5.2). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene je abakavir kontraindikovaný (pozri časť 4.3 a 4.4).

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

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. POZRI INFORMÁCIE O REAKCIÁCH PRECITLIVENOSTI V RÁMČEKU v častiach 4.4 a 4.8.
--

Ťažká porucha funkcie pečene.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Reakcia precitlivosti (pozri tiež časť 4.8):

V klinickej štúdii, sa u 3,4 % jedincov s negatívnym HLA-B*5701 stavom užívajúcich abakavir rozvinula reakcia precitlivosti.
--

Štúdie preukázali, že nosičstvo alely HLA-B*5701 je spojené s významne zvýšeným rizikom reakcie z precitlivenosti na abakavir. V prospektívnej štúdii CNA106030 (PREDICT-1) sa zistilo, že vyšetrenie na prítomnosť alely HLA-B*5701 vykonané pred začiatkom liečby a následné vyhnutie sa liečbe abakavirom u pacientov s touto alelou významne znížilo výskyt reakcií z precitlivenosti na abakavir. Predpokladá sa, že v populácii podobnej ako bola populácia zaradená do štúdie PREDICT-1 sa počas liečby abakavirom reakcia z precitlivenosti vyvinie u 48% až 61% pacientov s alelou HLA-B*5701 oproti 0% až 4% pacientov, ktorí nemajú alelu HLA-B*5701.

Tieto výsledky sa zhodujú s výsledkami predchádzajúcich retrospektívnych štúdií.

Z tohto dôvodu sa má pred začiatkom liečby abakavirom vykonať vyšetrenie na nosičstvo alely HLA-B*5701 u všetkých HIV-infikovaných pacientov, a to bez ohľadu na rasový pôvod. Vyšetrenie sa tiež odporúča pred opätovným zahájením liečby s abakavirom u pacientov s neznámym HLA-B*5701 stavom, ktorí predtým tolerovali abakavir (pozri „Liečba po prerušení liečby Ziagenom“). Abakavir sa nemá používať u pacientov, u ktorých je potvrdené nosičstvo alely HLA-B*5701, pokiaľ nie je k dispozícii žiadna iná terapeutická možnosť, a to na základe predchádzajúcej liečby a testovania rezistencie (pozri časť 4.1).

U všetkých pacientov liečených abakavirom musí klinická diagnóza suspektnej reakcie z precitlivenosti zostať východiskom pre klinické rozhodovanie. Pozoruhodné je, že medzi pacientmi s klinicky suspektnou reakciou z precitlivenosti sa vyskytovali aj pacienti, ktorí neboli nosičmi alely HLA-B*5701.

Z tohto dôvodu je dokonca aj pri neprítomnosti alely HLA-B*5701 dôležité natrvalo ukončiť liečbu abakavirom a abakavir už viac nenasadiť, ak z klinického hľadiska nie je možné vylúčiť reakciu z precitlivenosti, pretože by mohlo dôjsť k ťažkej alebo až smrteľnej reakcii.

Testovanie pomocou náplastových testov sa využilo ako výskumný nástroj v štúdii PREDICT-1, nemá však žiadne využitie v klinickej liečbe pacientov, a preto sa v klinickom prostredí nemá používať.

- **Klinický popis**

Reakcie precitlivenosti sú charakterizované objavením sa symptómov, ktoré svedčia o multiorgánovom systémovom postihnutí. Súčasťou syndrómu takmer všetkých reakcií precitlivenosti je horúčka a/alebo exantém.

Ďalšie známky a príznaky môžu zahŕňať respiračné známky a príznaky ako napr. dušnosť, bolesť hrdla, kašeľ a abnormálne výsledky röntgenu pľúc (predovšetkým infiltráty, ktoré môžu byť lokalizované), gastrointestinálne symptómy ako sú nauzea, dávenie, hnačka alebo bolesť brucha a **môžu viesť k chybnéj diagnóze, kedy reakcia precitlivenosti môže byť mylne pokladaná za respiračné ochorenie (pneumóniu, bronchitídu, faryngitídu) alebo gastroenteritídu.** Ďalšie často pozorované známky a príznaky reakcie precitlivenosti zahŕňujú letargiu alebo malátnosť a muskuloskeletárne symptómy (myalgiu, zriedkavo myolýzu, artralgiu).

Príznaky spojené s reakciou precitlivenosti sa pri pokračujúcej terapii zhoršujú a môžu byť život ohrozujúce. Po prerušení podávania Ziagenu tieto príznaky zvyčajne ustúpia.

- **Klinická liečba**

Príznaky reakcie precitlivenosti sa zvyčajne objavujú počas prvých šiestich týždňov od začatia liečby abakavirom, aj keď sa tieto reakcie **môžu objaviť kedykoľvek v priebehu liečby.** Pacienti by mali byť pozorne monitorovaní, hlavne počas prvých dvoch mesiacov liečby Ziagenom a raz za dva týždne by mali absolvovať konzultácie.

Bez ohľadu na ich HLA-B*5701 stav, pacienti, u ktorých je počas liečby diagnostikovaná reakcia precitlivenosti, **MUSIA Ziagen okamžite prestať užívať.**

U pacientov, u ktorých bola terapia zastavená z dôvodu reakcie precitlivenosti, NESMIE BYŤ

Ziagen alebo nejaký ďalší liek obsahujúci abakavir (napr. Kivexa, Trizivir) už NIKDY znovu nasadený. Opätovné nasadenie abakaviru po reakcii precitlivenosti má za následok rýchly návrat príznakov v priebehu niekoľkých hodín, ktoré sú zvyčajne oveľa závažnejšie ako pri prvej manifestácii a môžu zahŕňať život ohrozujúcu hypotenziu a úmrtie.

Aby sa predišlo oneskoreniu diagnózy, a aby sa minimalizovalo riziko život ohrozujúcej reakcie precitlivenosti, musí sa užívanie Ziagenu zastaviť, ak reakciu precitlivenosti nie je možné vylúčiť, i keď sú možné iné diagnózy (respiračné ochorenia, chrípke podobné ochorenie, gastroenteritída alebo reakcie na iné lieky).

Zvláštna opatrosť je potrebná u tých pacientov, ktorí súčasne zahajujú liečbu Ziagenom a inými liekmi, o ktorých je známe, že vyvolávajú kožnú toxicitu (ako sú napr. nenukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy - NNRTIs). Dôvodom je skutočnosť, že môže byť obtiažne rozlíšiť exantémy vyvolané týmito liekmi od reakcií precitlivenosti súvisiacich s abakavirom.

- **Liečba po prerušení liečby Ziagenom**

Bez ohľadu na pacientov HLA-B*5701 stav, ak bola liečba Ziagenom z nejakého dôvodu zastavená a uvažuje sa o jej opätovnom zahájení, musí sa zistiť dôvod jej predchádzajúceho zastavenia, aby bolo možné posúdiť, či pred zastavením liečby pacient mal nejaké príznaky reakcie precitlivenosti. **Ak reakciu precitlivenosti nie je možné vylúčiť, Ziagen alebo akýkoľvek iný liek obsahujúci abakavir (napr. Kivexa, Trizivir) nesmie byť opätovne nasadený.**

U pacientov, u ktorých bol pred predchádzajúcim zastavením podávania Ziagenu prítomný čo i len jeden z kľúčových príznakov precitlivenosti (exantém, horúčka, gastrointestinálne, respiračné alebo prípadne konštitučné príznaky ako napr. letargia a malátnosť), sa po opätovnom nasadení Ziagenu vyskytli reakcie precitlivenosti s rýchlym nástupom vrátane reakcií ohrozujúcich život. Najčastejším izolovaným príznakom reakcie precitlivenosti bol exantém. Vo veľmi zriedkavých prípadoch boli reakcie precitlivenosti po opätovnom zahájení terapie hlásené aj u pacientov, u ktorých pred jej predchádzajúcim zastavením nebol prítomný žiadny príznak reakcie precitlivenosti (t.j. pacienti, u ktorých sa predtým stanovilo, že tolerujú abakavir). Pre oba prípady platí, že ak sa rozhodlo o opätovnom podávaní Ziagenu, musí sa podávať v prostredí, v ktorom je okamžite dostupná lekárska pomoc.

Vyšetrenie na nosičstvo alely HLA-B*5701 sa tiež odporúča pred opätovným zahájením liečby s abakavirom u pacientov s neznámym HLA-B*5701 stavom, ktorí predtým tolerovali abakavir. Opätovné zahájenie liečby s abakavirom u pacientov, ktorí boli pozitívni v teste na alelu HLA-B*5701 sa neodporúča a zvažovať sa má len za minoriadnych okolností, keď potenciálny prínos prevažuje riziko a pacient musí byť pod prísny lekársky dohľadom.

- **Základné informácie pre pacientov**

Lekári predpisujúci terapiu musia zabezpečiť, aby boli pacienti v plnom rozsahu oboznámení s nasledujúcimi informáciami o reakcii precitlivenosti:

- pacienti si musia byť vedomí možnosti reakcie precitlivenosti na abakavir, ktorej výsledkom môže byť život ohrozujúca reakcia alebo úmrtie, a že riziko reakcie z precitlivenosti je zvýšené, ak sú pozitívni na HLA-B*5701.
- pacienti musia byť tiež informovaní, že negatívny pacient na HLA-B*5701 môže mať tiež skúsenosť s reakciou z precitlivenosti na abakavir. Preto, KAŽDÝ pacient, u ktorého sa vyvinú znaky alebo príznaky zhodné s možnou reakciou z precitlivenosti na abakavir **MUSÍ OKAMŽITE KONTAKTOVAŤ SVOJHO LEKÁRA.**
- je potrebné pripomenúť pacientom, ktorí sú precitliví na abakavir, že už nikdy nesmú znovu užívať Ziagen alebo akýkoľvek iný liek obsahujúci abakavir (napr. Kivexa, Trizivir), bez ohľadu na ich HLA-B*5701 stav.

- aby sa u pacientov, ktorí prekonalí reakciu precitlivenosti, zabránilo opätovnému užitiu Ziagenu, je potrebné týchto pacientov požiadať, aby nevyužívané tablety Ziagenu alebo nevyužívaný perorálny roztok Ziagen vrátili do lekárne
- pacienti, ktorí z nejakej dôvodu, a obzvlášť z dôvodu možných nežiaducich reakcií alebo ochorenia, prestali užívať Ziagen, musia byť upozornení na to, že pred opätovným zahájením užívania tohto lieku musia kontaktovať svojho lekára.
- každý pacient by mal byť upozornený na to, aby si prečítal písomnú informáciu pre používateľov, ktorá je súčasťou balenia Ziagenu. Pacientom je potrebné pripomenúť, že je dôležité, aby z balenia vybrali pohotovostnú kartu a mali ju vždy pri sebe.

Laktátová acidóza: pri používaní nukleozidových analógov bola hlásená laktátová acidóza, zvyčajne súvisiaca s hepatomegáliou a steatózou pečene. Včasné symptómy (symptomatická hyperlaktatémia) zahŕňajú benígne digestívne symptómy (nauzea, dávenie a bolesť brucha), nešpecifickú malátnosť, nechutenstvo, chudnutie, respiračné symptómy (rýchle a/alebo hlboké dýchanie) alebo neurologické symptómy (vrátane motorickej slabosti).

Laktátová acidóza má vysokú úmrtnosť a môže byť spojená s pankreatitídou, zlyhaním pečene alebo zlyhaním obličiek.

Laktátová acidóza sa spravidla objavila po niekoľkých alebo viacerých mesiacoch liečby.

Liečba nukleozidovými analógmi musí byť prerušená ak sa dostaví symptomatická hyperlaktatémia a metabolická/laktátová acidóza, progresívna hepatomegália alebo rýchlo sa zvyšujúce hladiny aminotransferáz.

Opatrnosť je potrebná pri podávaní nukleozidových analógov akémukoľvek pacientovi (obzvlášť obéznyh ženám) s hepatomegáliou, hepatitídou alebo inými známymi rizikovými faktormi pre ochorenie pečene a steatózu pečene (zahŕňajúce určité lieky a alkohol). Pacienti, ktorí sú súčasne infikovaní vírusom hepatitídy C a liečení alfa interferónom a ribavirínom môžu predstavovať zvláštne riziko.

Pacienti so zvýšeným rizikom musia byť starostlivo sledovaní.

Mitochondriálna dysfunkcia: *In vitro* a *in vivo* sa dokázalo, že nukleozidové a nukleotidové analógy spôsobujú rôznu stupeň mitochondriálneho poškodenia. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne. Hlavné zaznamenané nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia), metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto účinky sú často prechodné. Zaznamenané boli neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, konvulzia, abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú tieto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Každé dieťa vystavené nukleozidovým alebo nukleotidovým analógom *in utero*, dokonca aj HIV-negatívne deti, musia byť klinicky a laboratórne sledované a musia byť kompletne vyšetrené na možnú mitochondriálnu dysfunkciu v prípade závažných známk a symptómov. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné národné odporúčania pre použitie antiretrovírusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

Lipodystrofia: Kombinovaná antiretrovírusová terapia bola u pacientov s HIV spojená s redistribúciou telesného tuku (lipodystrofiou). Dlhodobé následky týchto účinkov v súčasnosti nie sú známe. Znalosti o tomto mechanizme nie sú kompletne. Súvislosť medzi viscerálnou lipomatózou a inhibítormi proteázy (PIs) a lipoatrofiou a nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy (NRTIs) je hypotetická. Vyššie riziko lipodystrofie súviselo s individuálnymi faktormi ako sú starší vek, a s faktormi súvisiacimi s liekmi ako napr. dlhšie trvanie antiretrovírusovej terapie a súvisiace metabolické poruchy. Klinické vyšetrenie by malo zahŕňať vyhodnotenie fyzických znakov

redistribúcie tuku. Je potrebné zvážiť meranie lipidov v sére a glykémie nalačno. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené (pozri časť 4.8).

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 dávkovacej schéme jedenkrát denne.

Ochorenie pečene: Bezpečnosť a účinnosť Ziagenu nebola stanovená u pacientov s významnými základnými poruchami pečene. Ziagen je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Pacienti s existujúcou dysfunkciou pečene, vrátane chronickej aktívnej hepatitídy, majú počas kombinovanej antiretrovírusovej 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.

Farmakokinetická štúdia sa uskutočnila u pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene. Definitívne odporúčania na redukciu dávky však nie sú možné z dôvodu značnej variability expozície abakaviru (AUC) v tejto populácii pacientov (pozri časť 5.2). Dostupné klinické údaje o bezpečnosti abakaviru u pacientov s poruchou funkcie pečene sú veľmi obmedzené. Z dôvodu potenciálnych zvýšení expozície (AUC) u niektorých pacientov je potrebné pozorné sledovanie. O pacientoch so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje. Očakáva sa, že u týchto pacientov budú plazmatické koncentrácie abakaviru značne zvýšené. Z tohoto dôvodu sa používanie abakaviru u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene neodporúča, pokiaľ to nie je považované za nevyhnutné a vyžaduje si pozorné sledovanie týchto pacientov.

Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C: U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C a liečených kombinovanou antiretrovírusovou 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.

Pri súbežnom podávaní abakaviru a ribavirínu je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.5).

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

Syndróm imunitnej reaktívacie: 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.

Osteonekróza: Aj keď sa etiológia považuje za multifaktorovú (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 kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", 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.

Prenos: Pacientov je potrebné poučiť, že u súčasnej antiretrovírusovej liečby vrátane Ziagenu neboli dokázané preventívne účinky pred rizikom prenosu HIV na iných prostredníctvom pohlavného styku alebo kontamináciou krvi. Je preto potrebné naďalej dodržiavať príslušné opatrenia.

Infarkt myokardu: Pozorovacie štúdie preukázali súvislosť medzi infarktomyokardu a použitím abakaviru. Do štúdií boli zaradení najmä pacienti po predchádzajúcej antiretrovírusovej liečbe. Údaje z klinických štúdií ukázali obmedzený počet prípadov infarktu myokardu a nedokázali vylúčiť malé zvýšenie rizika. Údaje, ktoré sú k dispozícii z pozorovaných skupín pacientov a z randomizovaných štúdií celkovo vykazujú istú nekonzistentnosť, a tak nie je možné ani potvrdiť, ani vyvrátiť príčinnú súvislosť medzi liečbou abakavirom a rizikom infarktu myokardu. Doposiaľ sa nezistil biologický mechanizmus, ktorý by vysvetľoval možné zvýšenie rizika. Pri predpisovaní Ziagenu sa majú urobiť kroky na minimalizáciu všetkých modifikovateľných rizikových faktorov (napr. fajčenie, hypertenzia a hyperlipidémia).

4.5 Liekové a iné interakcie

Podľa výsledkov experimentov *in vitro* a známych hlavných metabolických ciest abakaviru má abakavir nízky potenciál pre liekové interakcie sprostredkované cytochrómom P450. Cytochróm P450 nemá hlavnú úlohu v metabolizme abakaviru a abakavir neinhibuje metabolizmus sprostredkovaný izoenzýmom P450 3A4. *In vitro* bolo tiež dokázané, že abakavir v klinicky relevantných koncentráciách neinhibuje izoenzými CYP3A4, CYP2C9 alebo 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 štúdií 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.

Ribavirín: Keďže ABC a RBV zdieľajú rovnaké cesty fosforylácie, predpokladá sa, že medzi týmito liečivami jestvuje možná intracelulárna interakcia, ktorá môže viesť k zníženej tvorbe intracelulárnych fosforylovaných metabolitov ribavirínu a jej následkom môže byť nižšia šanca vzniku trvalej virologickej odpovede (*sustained virological response* - SVR) vírusu hepatitídy C (HCV) u pacientov súčasne infikovaných HCV, ktorí sú liečení pegylovaným interferónom plus RBV. V literatúre sa udávajú rozporné klinické zistenia o súbežnom podávaní abakaviru a ribavirínu. Niektoré údaje poukazujú na to, že pacienti súčasne infikovaní HIV a HCV, ktorí dostávajú ART obsahujúcu

abakavir, môžu byť vystavení riziku nižšej odpovede na liečbu pegylovaným interferénom/ribavirínom. Je potrebná opatnosť, keď sa tieto dve liečivá podávajú súbežne.

4.6 Gravidita a laktácia

Ziagen sa neodporúča počas gravidity. Bezpečnosť použitia abakaviru počas gravidity u človeka nebola stanovená. U zvierat bol dokázaný prestup abakaviru a jeho metabolitov placentou. Toxicita pre vyvíjajúce sa embryo a plod sa vyskytla u potkanov, ale nie u králikov (pozri časť 5.3). Teratogénny potenciál abakaviru nebolo možné stanoviť zo štúdií urobených na zvieratách.

Abakavir a jeho metabolity sa vylučujú do mlieka samíc potkanov. Možno tiež očakávať prechod do materského mlieka u človeka, čo však nie je potvrdené. O bezpečnosti podávania abakaviru deťom mladším ako 3 mesiace nie sú žiadne údaje. Z tohto dôvodu sa odporúča, aby matky počas liečby Ziagenom nedojčili. Okrem toho sa odporúča, aby HIV infikované matky svoje deti zásadne nedojčili kvôli zabráneniu prenosu vírusu HIV.

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

Precitlivosť (pozri tiež časť 4.4):

V klinickej štúdií sa u 3,4 % jedincov s negatívnym HLA-B*5701 stavom užívajúcich abakavir rozvinula reakcia precitlivosti. V klinických štúdiách s abakavirom 600 mg jedenkrát denne zostala hlásená miera precitlivosti v rámci rozsahu zaznamenanom pre abakavir 300 mg dvakrát denne.

Niektoré reakcie z precitlivosti boli život ohrozujúce a napriek podniknutým predbežným opatreniam skončili fatálne. Táto reakcia je charakterizovaná objavením sa symptómov, ktoré svedčia o multiorgánovom/celotelovom postihnutí.

Takmer u všetkých pacientov, u ktorých sa rozvinie reakcia precitlivosti, je súčasťou symptómu horúčka a/alebo exantém (obvyčajne makulopapulózny alebo urtika), vyskytli sa však aj reakcie, ktoré boli bez exantému alebo horúčky.

Známky a príznaky tejto reakcie precitlivosti sú uvedené nižšie. Tieto známky a príznaky boli identifikované buď z klinických štúdií, alebo z postmarketingového pozorovania. Tie známky a príznaky, ktoré boli hlásené **aspoň u 10% pacientov** s reakciou precitlivosti, sú uvedené tučným písmom.

<i>Koža</i>	Exantém (zvyčajne makulopapulózny alebo urtika)
<i>Gastrointestinálny trakt</i>	Nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha , ulcerácia v ústnej dutine
<i>Respiračný trakt</i>	Dušnosť, kašeľ , bolesť hrdla, syndróm respiračnej tiesne dospelých, zlyhanie dýchania
<i>Rôzne</i>	Horúčka, letargia, malátnosť , edém, lymfadenopatia, hypotenzia, konjunktivitída, anafylaxia
<i>Neurologické/Psychiatria</i>	Bolesť hlavy , parestézia
<i>Hematologické</i>	Lymfopénia

<i>Pečeň/pankreas</i>	Zvýšené hodnoty pečeňových testov , hepatitída, zlyhanie pečene
<i>Muskuloskeletárne</i>	Myalgia , zriedkavo myolýza, artralgia, zvýšené hodnoty kreatinín fosfokinázy
<i>Urologické</i>	Zvýšený kreatinín, zlyhanie obličiek

U detí bol v porovnaní s dospelými častejšie hlásený exantém (81% oproti 67%) a gastrointestinálne príznaky (70% oproti 54%).

U niektorých pacientov s reakciou precitlivenosti sa pôvodne myslelo, že majú gastroenteritídu, respiračné ochorenie (pneumóniu, bronchitídu, faryngitídu) alebo chrípke podobné ochorenie. Toto oneskorenie v diagnóze precitlivenosti malo za následok to, že užívanie Ziagenu pokračovalo alebo bolo opätovne zahájené, čo viedlo závažnejším reakciám precitlivenosti a úmrtiu. Preto je potrebné starostlivo zvážiť diagnózu reakcie precitlivenosti u pacientov so zjavnými príznakmi týchto ochorení.

Príznaky sa zvyčajne objavili v priebehu prvých šiestich týždňov (priemerná doba do ich nástupu bola 11 dní) po zahájení liečby abakavirom, aj keď tieto sa reakcie môžu objaviť kedykoľvek v priebehu liečby. Prísny lekársky dohľad je nutný v priebehu prvých dvoch mesiacov s konzultáciami každé dva týždne.

Je pravdepodobné, že intermitentná liečba môže zvýšiť riziko vzniku citlivosti, a preto i vznik klinicky významných reakcií precitlivenosti. Pacientov je preto potrebné upozorniť na dôležitosť pravidelného užívania Ziagenu.

Výsledkom opätovného nasadenia Ziagenu po reakcii precitlivenosti je rýchly návrat príznakov v priebehu niekoľkých hodín. Toto opakovanie reakcie precitlivenosti je zvyčajne závažnejšie ako pri prvotnej manifestácii a môže zahŕňať život ohrozujúcu hypotenziu a úmrtie. **Bez ohľadu na ich HLA-B*5701 stav, pacienti, u ktorých sa rozvinula reakcia precitlivenosti, musia prerušiť užívanie Ziagenu a nesmie im byť nikdy znovu nasadený Ziagen, alebo akýkoľvek iný liek obsahujúci abakavir (napr. Kivexa, Trizivir).**

Aby sa predišlo oneskoreniu diagnózy, a aby sa minimalizovalo riziko život ohrozujúcej reakcie precitlivenosti, musí sa užívanie Ziagenu zastaviť, ak reakciu precitlivenosti nie je možné vylúčiť, i keď sú možné iné diagnózy (respiračné ochorenia, chrípke podobné ochorenie, gastroenteritída alebo reakcie na iné lieky).

U pacientov, u ktorých bol pred predchádzajúcim zastavením podávania Ziagenu prítomný čo i len jeden z kľúčových príznakov precitlivenosti (exantém, horúčka, gastrointestinálne, respiračné alebo prípadne konštitučné príznaky ako napr. letargia a malátnosť), sa po opätovnom nasadení Ziagenu vyskytli reakcie precitlivenosti s rýchlym nástupom vrátane reakcií ohrozujúcich život. Najčastejším izolovaným príznakom reakcie precitlivenosti bol exantém. Vo veľmi zriedkavých prípadoch boli reakcie precitlivenosti po opätovnom zahájení terapie hlásené aj u pacientov, u ktorých pred jej predchádzajúcim zastavením nebol prítomný žiadny príznak reakcie precitlivenosti. Pre oba prípady platí, že ak sa rozhodlo o opätovnom podávaní Ziagenu, musí sa podávať v prostredí, v ktorom je okamžite dostupná lekárska pomoc.

Každý pacient musí byť upozornený na túto reakciu precitlivenosti na abakavir.

U mnohých nežiaducich reakcií nie je jasné, či súvisia so Ziagenom, inými liečivami používanými v liečbe HIV infekcie, alebo či sú spôsobené vlastným chorobným procesom.

U pacientov s precitlivenosťou na abakavir sa mnohé z nižšie uvedených nežiaducich účinkov (nauzea, dávenie, hnačka, horúčka, letargia, exantém) vyskytujú často. Z tohto dôvodu musia byť pacienti s ktorýmkoľvek z týchto symptómov starostlivo vyhodnotení z ohľadom na prítomnosť tejto reakcie precitlivenosti. Ak bolo podávanie Ziagenu prerušené kvôli vzniku ktoréhokoľvek z týchto

symptómov a rozhodlo sa opätovnom zahájení podávania lieku obsahujúceho abakavir, musí sa podávať v prostredí, v ktorom je okamžite dostupná lekárska pomoc (pozri časť 4.4). V prípadoch, v ktorých nebolo možné vylúčiť precitlivosť na abakavir, bol veľmi vzácne hlásený multiformný erytém, Stevenson-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza. V takýchto prípadoch sa má užívanie liekov obsahujúcich abakavir trvale zastaviť.

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

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, Stevenson-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: horúčka, letargia, únava.

Pri používaní nukleozidových analógov bola hlásená laktátová acidóza, zvyčajne súvisiaca s hepatomegáliou a steatózou pečene (pozri časť 4.4).

Kombinovaná antiretrovírusová terapia bola u pacientov s HIV spojená s redistribúciou telesného tuku (lipodystrofiou), ktorá zahŕňala stratu periférneho podkožného tuku a podkožného tuku v oblasti tváre, zvýšený intraabdominálny a viscerálny tuk, hypertrofiu prsníkov a kumuláciu dorzocervikálneho tuku (tzv. byvolí hrb).

Kombinovaná antiretrovírusová terapia bola spojená s metabolickými abnormalitami ako sú hypertriglyceridémia, hypercholesterolémia, inzulínová rezistencia, hyperglykémia a hyperlaktatémia (pozri časť 4.4).

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase zahájenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

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

Laboratórne abnormality

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.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách boli pacientom podávané jednorazové dávky až do 1200 mg a denné dávky až do 1800 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 mechanizmus 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. Abakavir má *in vitro* synergický účinok s nevirapínom a zidovudínom. V kombinácii s didanozínom, lamivudínom a stavudínom má aditívny účinok.

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 EC₅₀ 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 ¹	Abakavir + lamivudín + NNRTI	Abakavir + lamivudíne + PI (alebo PI/ritonavir)	Celkovo
Počet jedincov	282	1094	909	2285
Počet virologických zlyhaní	43	90	158	306
Počet genotypov počas liečby	40 (100%)	51 (100%) ²	141 (100%)	232 (100%)
K65R	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
L74V	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
Y115F	0	2 (4%)	0	2 (1%)
M184V/I	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
TAMs ³	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir je kombinácia fixnej dávky lamivudínu a zidovudínu

2. Zahŕňa tri nevirologické zlyhania a štyri nepotvrdené virologické zlyhania.

3. Počet jedincov s ≥ 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_{10} 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.

Klinické skúsenosti

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 nedetekovateľnou 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 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 nedetekovateľnou vírusovou záťažou (≤ 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 ≤ 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 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 kópii/ml)	32 týždňov	26%	16%	13%
	144 týždňov	-	26%	25%
Virologický úspech (k 48. týždňu HIV RNA < 50 kópii/ml)		63%	80%	86%

- *Doteraz neliečené deti*

V štúdií u detí porovnávajúcej nezaslepené kombinácie NRTIs (so zaslepeným nelfinavirom alebo bez neho) mal väčší pomer pacientov liečených abakavirom a lamivudínom (71%) alebo abakavirom a zidovudínom (60%) HIV-1 RNA \leq 400 kópii/ml po 48 týždňoch v porovnaní s tými, ktorí boli liečení lamivudínom a zidovudínom (47%) [$p=0,09$, analýza ITT]. Podobne, väčšie pomery detí liečených kombináciami obsahujúcimi abakavir mali HIV-1 RNA \leq 50 kópii/ml po 48 týždňoch (53%, 42% a 28%, $p=0,07$).

- *Pacienti, 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} kópii/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 na povahe 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 antiretrovírotikami. Títo boli predovšetkým asymptomatickí HIV-infikovaní pacienti (CDC štádium A). 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 vyvodiť 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 kópii/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 vyvodiť žiadny pevný záver. Dlhodobé údaje s abakavirom používaným v dávkovacej schéme jedenkrát denne (presahujúce 48 týždňov) sú v súčasnosti obmedzené.

- *Pacienti, 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, $-1,65 \log_{10}$ 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 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.

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.

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 $\mu\text{g.h/ml}$ (29%), rovnocenná dennej AUC v hodnote približne 12,0 $\mu\text{g.h/ml}$. 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 $\mu\text{g.h/ml}$ (21%).

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

Podanie rozdrvených tabliet 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 preniesie 100% tablety a ihneď ju požije.

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 mozgovomiechového moku pričom pomer AUC v likvore 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 μM , 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.

Metabolizmus: Abakavir sa metabolizuje primárne v pečeni, obličkami sa v nezmenenej forme vylučuje 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 štúdií 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 hodín oproti geometrickému priemernému plazmatickému polčasu abakaviru v tejto štúdií rovnajúcemu sa 2,6 hodinám. V štúdií so skríženou terapiou u 27 HIV-infikovaných pacientov bola expozícia intracelulárnemu karboviru-TP vyššia pri abakavire 600 mg v režime jedenkrát denne ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max,24,ss} + 99\%$ 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 štúdií (CNA30021- Pozri časť 5.1 Klinické skúsenosti).

Zvláštne skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie pečene: Abakavir sa metabolizuje predovšetkým v pečeni. Farmakokinetika abakaviru bola študovaná u pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh skóre 5-6), ktorým bola podávaná jednorazová dávka 600 mg. Výsledky ukazujú priemerný 1,89-násobný [1,32; 2,70] vzostup AUC abakaviru a 1,58-násobný [1,22; 2,04] v polčase eliminácie. U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene nie je možné stanoviť odporúčania pre redukciiu dávky z dôvodu značnej variability expozície abakaviru.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek: Abakavir sa metabolizuje predovšetkým v pečeni, pričom močom sa v nezmenenej forme vylučuje 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 k obmedzeným skúsenostiam je potrebné vyvarovať sa podávaniu Ziagenu pacientom v konečnom štádiu ochorenia obličiek.

Deti: Podľa klinických štúdií uskutočnených u detí sa abakavir rýchlo a dobre vstrebáva z perorálneho roztoku podávaného deťom. Celkové farmakokinetické parametre sú u detí porovnateľné s dospelými, o niečo väčšia je variabilita plazmatických koncentrácií. Odporúčaná dávka pre deti od 3 mesiacov do 12 rokov je 8 mg/kg dvakrát denne. Táto dávka zabezpečí mierne vyššie priemerné plazmatické koncentrácie u detí, čo zaisťuje, že väčšina dosiahne terapeutické koncentrácie ekvivalentné 300 mg podávaným dvakrát denne dospelým.

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 2 mg/kg

u novorodencov mladších ako 30 dní zabezpečí podobnú alebo väčšiu AUC v porovnaní s dávkou 8 mg/kg dávkou starším deťom.

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

Jadro:

Mikrokryštalická celulóza
Sodná soľ karboxymetylškrobu
Magnéziumstearát
Koloidný oxid kremičitý

Obal:

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 s polyvinylchloridovou fóliou obsahujúce 60 tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Spojené kráľovstvo

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/112/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. júl 1999

Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. júl 2004

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.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:

Sorbitol (E420) 340 mg/ml

Metylparabén (E218) 1,5 mg/ml

Propylparabén (E216) 0,18 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.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ziagen je v indikovaný v antiretrovírusovej kombinovanej terapii na liečbu infekcie vyvolanej vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV).

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. Vyšetrenie sa tiež odporúča pred opätovným zahájením liečby s abakavirom u pacientov s neznámym HLA-B*5701 stavom, ktorí predtým tolerovali abakavir (pozri „Liečba po prerušení liečby Ziagenom“).

Abakavir sa nemá používať u pacientov, u ktorých je potvrdené nosičstvo alely HLA-B*5701, pokiaľ u takýchto pacientov nie je k dispozícii žiadna iná terapeutická možnosť, a to na základe predchádzajúcej liečby a testovania rezistencie (pozri časť 4.4 a 4.8).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dospelí a deti: 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).

Pacienti, ktorí prechádzajú na dávkovaciu schému jedenkrát denne majú užiť 300 mg (15 ml) dvakrát denne a prejsť na 600 mg (30 ml) jedenkrát denne nasledujúce ráno. Pokiaľ sa dáva prednosť večernej dávkovacej schéme jedenkrát denne, 300 mg (15 ml) Ziagenu sa má užiť len v prvé ráno, po ktorých bude nasledovať 600 mg (30 ml) večer. Pri zmene späť na dávkovaciu schému dvakrát denne majú pacienti dokončiť dennú liečbu a začať 300 mg (15 ml) dvakrát denne nasledujúce ráno.

Deti od troch mesiacov do 12 rokov: odporúčaná dávka je 8 mg/kg dvakrát denne až do maximálnej dennej dávky 600 mg (30 ml).

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

Ziagen možno užívať s jedlom alebo nalačno.

Ziagen je tiež dostupný vo forme tabliet.

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 nie je možné dať žiadne odporúčania týkajúce sa dávkovania. O pacientoch so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje, a preto sa používanie abakaviru neodporúča, pokiaľ to nie je považované za nevyhnutné. Ak sa abakavir používa u pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, je potrebné pozorné sledovanie, a ak je to možné, odporúča sa sledovanie plazmatických hladín abakaviru (pozri časť 5.2). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene je abakavir kontraindikovaný (pozri časť 4.3 a 4.4).

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

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. POZRI INFORMÁCIE O REAKCIÁCH PRECITLIVENOSTI V RÁMČEKU v častiach 4.4 a 4.8.
--

Ťažká porucha funkcie pečene.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Reakcia precitlivosti (pozri tiež časť 4.8):

V klinickej štúdií sa u 3,4 % jedincov s negatívnym HLA-B*5701 stavom užívajúcich abakavir rozvinula reakcia precitlivosti.

Štúdie preukázali, že nosičstvo alely HLA-B*5701 je spojené s významne zvýšeným rizikom reakcie z precitlivosti na abakavir. V prospektívnej štúdií CNA106030 (PREDICT-1) sa zistilo, že vyšetrenie na prítomnosť alely HLA-B*5701 vykonané pred začiatkom liečby a následné vyhnutie sa liečbe abakavirom u pacientov s touto alelou významne znížilo výskyt reakcií z precitlivosti na abakavir. Predpokladá sa, že v populácii podobnej ako bola populácia zaradená do štúdie PREDICT-1 sa počas liečby abakavirom reakcia z precitlivosti vyvinie u 48% až 61% pacientov s alelou HLA-B*5701 oproti 0% až 4% pacientov, ktorí nemajú alelu HLA-B*5701.
--

Tieto výsledky sa zhodujú s výsledkami predchádzajúcich retrospektívnych štúdií.
--

Z tohto dôvodu sa má pred začiatkom liečby abakavirom vykonať vyšetrenie na nosičstvo alely HLA-B*5701 u všetkých HIV-infikovaných pacientov, a to bez ohľadu na rasový pôvod. Vyšetrenie sa tiež odporúča pred opätovným zahájením liečby s abakavirom u pacientov s neznámym HLA-B*5701 stavom, ktorí predtým tolerovali abakavir (pozri „Liečba po prerušení liečby Ziagenom“). Abakavir sa nemá používať u pacientov, u ktorých je potvrdené nosičstvo alely HLA-B*5701, pokiaľ nie je k dispozícii žiadna iná terapeutická možnosť, a to na základe predchádzajúcej liečby a testovania rezistencie (pozri časť 4.1).
--

U všetkých pacientov liečených abakavirom musí klinická diagnóza suspektné reakcie z precitlivenosti zostať východiskom pre klinické rozhodovanie. Pozoruhodné je, že medzi pacientmi s klinicky suspektnou reakciou z precitlivenosti sa vyskytovali aj pacienti, ktorí neboli nosičmi alely HLA-B*5701.

Z tohto dôvodu je dokonca aj pri neprítomnosti alely HLA-B*5701 dôležité natrvalo ukončiť liečbu abakavirom a abakavir už viac nenasadiť, ak z klinického hľadiska nie je možné vylúčiť reakciu z precitlivenosti, pretože by mohlo dôjsť k ťažkej alebo až smrteľnej reakcii.

Testovanie pomocou náplastových testov sa využilo ako výskumný nástroj v štúdiu PREDICT-1, nemá však žiadne využitie v klinickej liečbe pacientov, a preto sa v klinickom prostredí nemá používať.

- **Klinický popis**

Reakcie precitlivenosti sú charakterizované objavením sa symptómov, ktoré svedčia o multiorgánovom systémovom postihnutí. Súčasťou syndrómu takmer všetkých reakcií precitlivenosti je horúčka a/alebo exantém.

Ďalšie známky a príznaky môžu zahŕňať respiračné známky a príznaky ako napr. dušnosť, bolesť hrdla, kašeľ a abnormálne výsledky röntgenu pľúc (predovšetkým infiltráty, ktoré môžu byť lokalizované), gastrointestinálne symptómy ako sú nauzea, dávenie, hnačka alebo bolesť brucha a **môžu viesť k chybnéj diagnóze, kedy reakcia precitlivenosti môže byť mylne pokladaná za respiračné ochorenie (pneumóniu, bronchitídu, faryngitídu) alebo gastroenteritídu.** Ďalšie často pozorované známky a príznaky reakcie precitlivenosti zahŕňujú letargiu alebo malátnosť a muskuloskeletárne symptómy (myalgiu, zriedkavo myolýzu, artralgiu).

Príznaky spojené s reakciou precitlivenosti sa pri pokračujúcej terapii zhoršujú a môžu byť život ohrozujúce. Po prerušení podávania Ziagenu tieto príznaky zvyčajne ustúpia.

- **Klinická liečba**

Príznaky reakcie precitlivenosti sa zvyčajne objavia počas prvých šiestich týždňov od začatia liečby abakavirom, aj keď sa tieto reakcie **môžu objaviť kedykoľvek v priebehu liečby.** Pacienti by mali byť pozorne monitorovaní, hlavne počas prvých dvoch mesiacov liečby Ziagenom a raz za dva týždne by mali absolvovať konzultácie.

Bez ohľadu na ich HLA-B*5701 stav, pacienti, u ktorých je počas liečby diagnostikovaná reakcia precitlivenosti, **MUSIA Ziagen okamžite prestať užívať.**

U pacientov, u ktorých bola terapia zastavená z dôvodu reakcie precitlivenosti, NESMIE BYŤ Ziagen alebo nejaký ďalší liek obsahujúci abakavir (napr. Kivexa, Trizivir) už NIKDY znovu nasadený. Opätovné nasadenie abakaviru po reakcii precitlivenosti má za následok rýchly návrat príznakov v priebehu niekoľkých hodín, ktoré sú zvyčajne oveľa závažnejšie ako pri prvej manifestácii a môžu zahŕňať život ohrozujúcu hypotenziu a úmrtie.

Aby sa predišlo oneskoreniu diagnózy, a aby sa minimalizovalo riziko život ohrozujúcej reakcie precitlivenosti, musí sa užívanie Ziagenu zastaviť, ak reakciu precitlivenosti nie je možné vylúčiť, i keď sú možné iné diagnózy (respiračné ochorenia, chrípke podobné ochorenie, gastroenteritída alebo reakcie na iné lieky).

Zvláštna opatrnosť je potrebná u tých pacientov, ktorí súčasne zahajujú liečbu Ziagenom a inými liekmi, o ktorých je známe, že vyvolávajú kožnú toxicitu (ako sú napr. nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy - NNRTIs). Dôvodom je skutočnosť, že môže byť obtiažne rozlíšiť exantémy vyvolané týmito liekmi od reakcií precitlivenosti súvisiacich s abakavirom.

- **Liečba po prerušení liečby Ziagenom**

Bez ohľadu na pacientov HLA-B*5701 stav, ak bola liečba Ziagenom z nejakého dôvodu zastavená

a uvažuje sa o jej opätovnom zahájení, musí sa zistiť dôvod jej predchádzajúceho zastavenia, aby bolo možné posúdiť, či pred zastavením liečby pacient mal nejaké príznaky reakcie precitlivosti. **Ak reakciu precitlivosti nie je možné vylúčiť, Ziagen alebo akýkoľvek iný liek obsahujúci abakavir (napr. Kivexa, Trizivir) nesmie byť opätovne nasadený.**

U pacientov, u ktorých bol pred predchádzajúcim zastavením podávania Ziagenu prítomný čo i len jeden z kľúčových príznakov precitlivosti (exantém, horúčka, gastrointestinálne, respiračné alebo prípadne konštitučné príznaky ako napr. letargia a malátnosť), sa po opätovnom nasadení Ziagenu vyskytli reakcie precitlivosti s rýchlym nástupom vrátane reakcií ohrozujúcich život. Najčastejším izolovaným príznakom reakcie precitlivosti bol exantém. Vo veľmi zriedkavých prípadoch boli reakcie precitlivosti po opätovnom zahájení terapie hlásené aj u pacientov, u ktorých pred jej predchádzajúcim zastavením nebol prítomný žiadny príznak reakcie precitlivosti (t.j. pacienti, u ktorých sa predtým stanovilo, že tolerujú abakavir). Pre oba prípady platí, že ak sa rozhodlo o opätovnom podávaní Ziagenu, musí sa podávať v prostredí, v ktorom je okamžite dostupná lekárska pomoc.

Vyšetrenie na nosičstvo alely HLA-B*5701 sa tiež odporúča pred opätovným zahájením liečby s abakavirom u pacientov s neznámym HLA-B*5701 stavom, ktorí predtým tolerovali abakavir. Opätovné zahájenie liečby s abakavirom u pacientov, ktorí boli pozitívni v teste na alelu HLA-B*5701 sa neodporúča a zvažovať sa má len za minoriadnych okolností, keď potenciálny prínos prevažuje riziko a pacient musí byť pod prísny lekársky dohľadom.

- **Základné informácie pre pacientov**

Lekári predpisujúci terapiu musia zabezpečiť, aby boli pacienti v plnom rozsahu oboznámení s nasledujúcimi informáciami o reakcii precitlivosti:

- pacienti si musia byť vedomí možnosti reakcie precitlivosti na abakavir, ktorej výsledkom môže byť život ohrozujúca reakcia alebo úmrtie, a že riziko reakcie z precitlivosti je zvýšené, ak sú pozitívni na HLA-B*5701.
- pacienti musia byť tiež informovaní, že negatívny pacient na HLA-B*5701 môže mať tiež skúsenosť s reakciou z precitlivosti na abakavir. Preto, KAŽDÝ pacient, u ktorého sa vyvinú znaky alebo príznaky zhodné s možnou reakciou z precitlivosti na abakavir **MUSÍ OKAMŽITE KONTAKTOVAŤ SVOJHO LEKÁRA.**
- je potrebné pripomenúť pacientom, ktorí sú precitliví na abakavir, že už nikdy nesmú znovu užívať Ziagen alebo akýkoľvek iný liek obsahujúci abakavir (napr. Kivexa, Trizivir), bez ohľadu na ich HLA-B*5701 stav.
- aby sa u pacientov, ktorí prekonalí reakciu precitlivosti, zabránilo opätovnému užitiu Ziagenu, je potrebné týchto pacientov požiadať, aby nevyužívané tablety Ziagenu alebo nevyužívaný perorálny roztok Ziagen vrátili do lekárne
- pacienti, ktorí z nejakého dôvodu, a obzvlášť z dôvodu možných nežiaducich reakcií alebo ochorenia, prestali užívať Ziagen, musia byť upozornení na to, že pred opätovným zahájením užívania tohto lieku musia kontaktovať svojho lekára.
- každý pacient by mal byť upozornený na to, aby si prečítal písomnú informáciu pre používateľov, ktorá je súčasťou balenia Ziagenu. Pacientom je potrebné pripomenúť, že je dôležité, aby z balenia vybrali pohotovostnú kartu a mali ju vždy pri sebe.

Laktátová acidóza: pri používaní nukleozidových analógov bola hlásená laktátová acidóza, zvyčajne súvisiaca s hepatomegáliou a steatózou pečene. Včasné symptómy (symptomatická hyperlaktatémia) zahŕňajú benigne digestívne symptómy (nauzea, dávenie a bolesť brucha), nešpecifickú malátnosť, nechutenstvo, chudnutie, respiračné symptómy (rýchle a/alebo hlboké dýchanie) alebo neurologické symptómy (vrátane motorickej slabosti).

Laktátová acidóza má vysokú úmrtnosť a môže byť spojená s pankreatitídou, zlyhaním pečene alebo zlyhaním obličiek.

Laktátová acidóza sa spravidla objavila po niekoľkých alebo viacerých mesiacoch liečby.

Liečba nukleozidovými analógmi musí byť prerušená ak sa dostaví symptomatická hyperlaktatémia a metabolická/laktátová acidóza, progresívna hepatomegália alebo rýchlo sa zvyšujúce hladiny aminotransferáz.

Opatrnosť je potrebná pri podávaní nukleozidových analógov akémukoľvek pacientovi (obzvlášť obéznym ženám) s hepatomegáliou, hepatitídou alebo inými známymi rizikovými faktormi pre

ochorenie pečene a steatózu pečene (zahŕňajúce určité lieky a alkohol). Pacienti, ktorí sú súčasne infikovaní vírusom hepatitídy C a liečení alfa interferónom a ribavirínom môžu predstavovať zvláštne riziko.

Pacienti so zvýšeným rizikom musia byť starostlivo sledovaní.

Mitochondriálna dysfunkcia: *In vitro* a *in vivo* sa dokázalo, že nukleozidové a nukleotidové analógy spôsobujú rôznu stupeň mitochondriálneho poškodenia. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne. Hlavné zaznamenané nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia), metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto účinky sú často prechodné. Zaznamenané boli neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, konvulzia, abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú tieto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Každé dieťa vystavené nukleozidovým alebo nukleotidovým analógom *in utero*, dokonca aj HIV-negatívne deti, musia byť klinicky a laboratórne sledované a musia byť kompletne vyšetrené na možnú mitochondriálnu dysfunkciu v prípade závažných známk a symptómov. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné národné odporúčania pre použitie antiretrovírusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

Lipodystrofia: Kombinovaná antiretrovírusová terapia bola u pacientov s HIV spojená s redistribúciou telesného tuku (lipodystrofiou). Dlhodobé následky týchto účinkov v súčasnosti nie sú známe. Znalosti o tomto mechanizme nie sú kompletne. Súvislosť medzi viscerálnou lipomatózou a inhibítormi proteázy (PIs) a lipoatrofiou a nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy (NRTIs) je hypotetická. Vyššie riziko lipodystrofie súviselo s individuálnymi faktormi ako sú starší vek, a s faktormi súvisiacimi s liekmi ako napr. dlhšie trvanie antiretrovírusovej terapie a súvisiace metabolické poruchy. Klinické vyšetrenie by malo zahŕňať vyhodnotenie fyzických znakov redistribúcie tuku. Je potrebné zvážiť meranie lipidov v sére a glykémie nalačno. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené (pozri časť 4.8).

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 režime jedenkrát denne.

Ochorenie pečene: Bezpečnosť a účinnosť Ziagenu nebola stanovená u pacientov s významnými základnými poruchami pečene. Ziagen je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Pacienti s existujúcou dysfunkciou pečene, vrátane chronickej aktívnej hepatitídy, majú počas kombinovanej antiretrovírusovej 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 zväziť prerušenie alebo ukončenie liečby.

Farmakokinetická štúdia sa uskutočnila u pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene. Definitívne odporúčania na redukcii dávky však nie sú možné z dôvodu značnej variability expozície abakaviru (AUC) v tejto populácii pacientov (pozri časť 5.2). Dostupné klinické údaje o bezpečnosti abakaviru u pacientov s poruchou funkcie pečene sú veľmi obmedzené. Z dôvodu potenciálnych zvýšení expozície (AUC) u niektorých pacientov je potrebné pozorné sledovanie. O pacientoch so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje. Očakáva sa, že u týchto pacientov budú plazmatické koncentrácie abakaviru značne zvýšené. Z tohoto dôvodu sa používanie abakaviru u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene neodporúča, pokiaľ to nie je považované za nevyhnutné a vyžaduje si pozorné sledovanie týchto pacientov.

Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C: U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C a liečených kombinovanou antiretrovírusovou 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.

Pri súbežnom podávaní abakaviru a ribavirínu je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.5).

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 metylparabén a propylparabén, ktoré môžu spôsobiť alergické reakcie (môžu byť oneskorené).

Syndróm imunitnej reaktívacie: 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.

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 kombinovanej antiretrovírusovej terapie (“Combination Antiretroviral Therapy”, 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.

Prenos: Pacientov je potrebné poučiť, že u súčasnej antiretrovírusovej liečby vrátane Ziagenu neboli dokázané preventívne účinky pred rizikom prenosu HIV na iných prostredníctvom pohlavného styku alebo kontamináciou krvi. Je preto potrebné naďalej dodržiavať príslušné opatrenia.

Infarkt myokardu: Pozorovacie štúdie preukázali súvislosť medzi infarktom myokardu a použitím abakaviru. Do štúdií boli zaradení najmä pacienti po predchádzajúcej antiretrovirusovej liečbe. Údaje z klinických štúdií ukázali obmedzený počet prípadov infarktu myokardu a nedokázali vylúčiť malé zvýšenie rizika. Údaje, ktoré sú k dispozícii z pozorovaných skupín pacientov a z randomizovaných štúdií celkovo vykazujú istú nekonzistentnosť, a tak nie je možné ani potvrdiť, ani vyvrátiť príčinnú súvislosť medzi liečbou abakavirom a rizikom infarktu myokardu. Doposiaľ sa nezistil biologický mechanizmus, ktorý by vysvetľoval možné zvýšenie rizika. Pri predpisovaní Ziagenu sa majú urobiť kroky na minimalizáciu všetkých modifikovateľných rizikových faktorov (napr. fajčenie, hypertenzia a hyperlipidémia).

4.5 Liekové a iné interakcie

Podľa výsledkov experimentov *in vitro* a známych hlavných metabolických ciest abakaviru má abakavir nízky potenciál pre liekové interakcie sprostredkované cytochrómom P450. Cytochróm P450 nemá hlavnú úlohu v metabolizme abakaviru a abakavir neinhibuje metabolizmus sprostredkovaný izoenzýmom P450 3A4. *In vitro* bolo tiež dokázané, že abakavir v klinicky relevantných koncentráciách neinhibuje izoenzými CYP3A4, CYP2C9 alebo CYP2D6. Indukcia pečeneového metabolizmu nebola v klinických skúškach pozorovaná. Vzhľadom na tieto skutočnosti je potenciál pre liekové interakcie s antiretrovirusovými 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 štúdií 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.

Ribavirín: Keďže ABC a RBV zdieľajú rovnaké cesty fosforylácie, predpokladá sa, že medzi týmito liečivami jestvuje možná intracelulárna interakcia, ktorá môže viesť k zníženej tvorbe intracelulárnych fosforylovaných metabolitov ribavirínu a jej následkom môže byť nižšia šanca vzniku trvalej virologickej odpovede (*sustained virological response* - SVR) vírusu hepatitídy C (HCV) u pacientov súčasne infikovaných HCV, ktorí sú liečení pegylovaným interferónom plus RBV. V literatúre sa udávajú rozporné klinické zistenia o súbežnom podávaní abakaviru a ribavirínu. Niektoré údaje poukazujú na to, že pacienti súčasne infikovaní HIV a HCV, ktorí dostávajú ART obsahujúcu abakavir, môžu byť vystavení riziku nižšej odpovede na liečbu pegylovaným interferónom/ribavirínom. Je potrebná opatrnosť, keď sa tieto dve liečivá podávajú súbežne.

4.6 Gravidita a laktácia

Ziagen sa neodporúča počas gravidity. Bezpečnosť použitia abakaviru počas gravidity u človeka nebola stanovená. U zvierat bol dokázaný prechod abakaviru a jeho metabolitov placentou. Toxicita pre vyvíjajúce sa embryo a plod sa vyskytla u potkanov, ale nie u králikov (pozri časť 5.3). Teratogénny potenciál abakaviru nebolo možné stanoviť zo štúdií urobených na zvieratách.

Abakavir a jeho metabolity sa vylučujú do mlieka samíc potkanov. Možno tiež očakávať prechod do materského mlieka u človeka, čo však nie je potvrdené. O bezpečnosti podávania abakaviru deťom mladším ako 3 mesiace nie sú žiadne údaje. Z tohto dôvodu sa odporúča, aby matky počas liečby Ziagenom nedojčili. Okrem toho sa odporúča, aby HIV infikované matky svoje deti zásadne nedojčili kvôli zabráneniu prenosu vírusu na dieťa HIV.

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

Precitlivosť (pozri tiež časť 4.4):

V klinickej štúdii sa u 3,4 % jedincov s negatívnym HLA-B*5701 stavom užívajúcich abakavir rozvinula reakcia precitlivosti. V klinických štúdiách s abakavirom 600 mg jedenkrát denne zostala hlásená miera precitlivosti v rámci rozsahu zaznamenanom pre abakavir 300 mg dvakrát denne.

Niektoré reakcie z precitlivosti boli život ohrozujúce a napriek podniknutým predbežným opatreniam skončili fatálne. Táto reakcia je charakterizovaná objavením sa symptómov, ktoré svedčia o multiorgánovom/celotelovom postihnutí.

Takmer u všetkých pacientov, u ktorých sa rozvinie reakcia precitlivosti, je súčasťou symptómu horúčka a/alebo exantém (obyčajne makulopapulózny alebo urtika), vyskytli sa však aj reakcie, ktoré boli bez exantému alebo horúčky.

Známky a príznaky tejto reakcie precitlivosti sú uvedené nižšie. Tieto známky a príznaky boli identifikované buď z klinických štúdií, alebo z postmarketingového pozorovania. Tie známky a príznaky, ktoré boli hlásené **aspoň u 10% pacientov** s reakciou precitlivosti, sú uvedené tučným písmom.

<i>Koža</i>	Exantém (zvyčajne makulopapulózny alebo urtika)
<i>Gastrointestinálny trakt</i>	Nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha , ulcerácia v ústnej dutine
<i>Respiračný trakt</i>	Dušnosť, kašeľ , bolesť hrdla, syndróm respiračnej tiesne dospelých, zlyhanie dýchania
<i>Rôzne</i>	Horúčka, letargia, malátnosť , edém, lymfadenopatia, hypotenzia, konjunktivitída, anafylaxia
<i>Neurologické/Psychiatria</i>	Bolesť hlavy , parestézia
<i>Hematologické</i>	Lymfopénia
<i>Pečeň/pankreas</i>	Zvýšené hodnoty pečeňových testov , hepatitída, zlyhanie pečene
<i>Muskuloskeletárne</i>	Myalgia , zriedkavo myolýza, artralgia, zvýšené hodnoty kreatinín fosfokinázy
<i>Urologické</i>	Zvýšený kreatinín, zlyhanie obličiek

U detí bol v porovnaní s dospelými častejšie hlásený exantém (81% oproti 67%) a gastrointestinálne príznaky (70% oproti 54%).

U niektorých pacientov s reakciou precitlivenosti sa pôvodne myslelo, že majú gastroenteritídu, respiračné ochorenie (pneumóniu, bronchitídu, faryngitídu) alebo chrípke podobné ochorenie. Toto oneskorenie v diagnóze precitlivenosti malo za následok to, že užívanie Ziagenu pokračovalo alebo bolo opätovne zahájené, čo viedlo závažnejším reakciám precitlivenosti a úmrtiu. Preto je potrebné starostlivo zvážiť diagnózu reakcie precitlivenosti u pacientov so zjavnými príznakmi týchto ochorení.

Príznaky sa zvyčajne objavili v priebehu prvých šiestich týždňov (priemerná doba do ich nástupu bola 11 dní) po zahájení liečby abakavirom, aj keď tieto sa reakcie môžu objaviť kedykoľvek v priebehu liečby. Prísny lekársky dohľad je nutný v priebehu prvých dvoch mesiacov s konzultáciami každé dva týždne.

Je pravdepodobné, že intermitentná liečba môže zvýšiť riziko vzniku citlivosti, a preto i vznik klinicky významných reakcií precitlivenosti. Pacientov je preto potrebné upozorniť na dôležitosť pravidelného užívania Ziagenu.

Výsledkom opätovného nasadenia Ziagenu po reakcii precitlivenosti je rýchly návrat príznakov v priebehu niekoľkých hodín. Toto opakovanie reakcie precitlivenosti je zvyčajne závažnejšie ako pri prvotnej manifestácii a môže zahŕňať život ohrozujúcu hypotenziu a úmrtie. **Bez ohľadu na ich HLA-B*5701 stav, pacienti, u ktorých sa rozvinula reakcia precitlivenosti, musia prerušiť užívanie Ziagenu a nesmie im byť nikdy znovu nasadený Ziagen, alebo akýkoľvek iný liek obsahujúci abakavir (napr. Kivexa, Trizivir).**

Aby sa predišlo oneskoreniu diagnózy, a aby sa minimalizovalo riziko život ohrozujúcej reakcie precitlivenosti, musí sa užívanie Ziagenu zastaviť, ak reakciu precitlivenosti nie je možné vylúčiť, i keď sú možné iné diagnózy (respiračné ochorenia, chrípke podobné ochorenie, gastroenteritída alebo reakcie na iné lieky).

U pacientov, u ktorých bol pred predchádzajúcim zastavením podávania Ziagenu prítomný čo i len jeden z kľúčových príznakov precitlivenosti (exantém, horúčka, gastrointestinálne, respiračné alebo prípadne konštitučné príznaky ako napr. Letargia a malátnosť), sa po opätovnom nasadení Ziagenu vyskytli reakcie precitlivenosti s rýchlym nástupom vrátane reakcií ohrozujúcich život. Najčastejším izolovaným príznakom reakcie precitlivenosti bol exantém. Vo veľmi zriedkavých prípadoch boli reakcie precitlivenosti po opätovnom zahájení terapie hlásené aj u pacientov, u ktorých pred jej predchádzajúcim zastavením nebol prítomný žiadny príznak reakcie precitlivenosti. Pre oba prípady platí, že ak sa rozhodlo o opätovnom podávaní Ziagenu, musí sa podávať v prostredí, v ktorom je okamžite dostupná lekárska pomoc.

Každý pacient musí byť upozornený na túto reakciu precitlivenosti na abakavir.

U mnohých nežiaducich reakcií nie je jasné, či súvisia so Ziagenom, inými liečivami používanými v liečbe HIV infekcie, alebo či sú spôsobené vlastným chorobným procesom.

U pacientov s precitlivosťou na abakavir sa mnohé z nižšie uvedených nežiaducich účinkov (nauzea, vracanie, hnačka, horúčka, letargia, exantém) vyskytujú často. Z tohto dôvodu musia byť pacienti s ktorýmkoľvek z týchto symptómov starostlivo vyhodnotení z ohľadom na prítomnosť tejto reakcie precitlivenosti. Ak bolo podávanie Ziagenu prerušené kvôli vzniku ktoréhokoľvek z týchto symptómov a rozhodlo sa opätovnom zahájení podávania lieku obsahujúceho abakavir, musí sa podávať v prostredí, v ktorom je okamžite dostupná lekárska pomoc (pozri časť 4.4). V prípadoch, v ktorých nebolo možné vylúčiť precitlivosť na abakavir, bol veľmi vzácné hlásené multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza. V takýchto prípadoch sa má užívanie liekov obsahujúcich abakavir trvale zastaviť.

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

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.

Pri používaní nukleozidových analógov bola hlásená laktátová acidóza, zvyčajne súvisiaca s hepatomegáliou a steatózou pečene (pozri časť 4.4).

Kombinovaná antiretrovírusová terapia bola u pacientov s HIV spojená s redistribúciou telesného tuku (lipodystrofiou), ktorá zahŕňala stratu periférneho podkožného tuku a podkožného tuku v oblasti tváre, zvýšený intraabdominálny a viscerálny tuk, hypertrofiu prsníkov a kumuláciu dorzocervikálneho tuku (tzv. byvolí hrb).

Kombinovaná antiretrovírusová terapia bola spojená s metabolickými abnormalitami ako sú hypertriglyceridémia, hypercholesterolémia, inzulínová rezistencia, hyperglykémia a hyperlaktatémia (pozri časť 4.4).

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase zahájenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

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

Laboratórne abnormality

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.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách boli pacientom podávané jednorazové dávky až do 1200 mg a denné dávky až do 1800 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 mechanizmus 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. Abakavir má *in vitro* synergický účinok s nevirapínom a zidovudínom. V kombinácii s didanozínom, lamivudínom a stavudínom má aditívny účinok.

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 EC₅₀ na 8-násobok 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 ¹	Abakavir + lamivudín + NNRTI	Abakavir + lamivudín + PI (alebo PI/ritonavir)	Celkovo
Počet jedincov	282	1094	909	2285
Počet virologických zlyhaní	43	90	158	306
Počet genotypov počas liečby	40 (100%)	51 (100%) ²	141 (100%)	232 (100%)
K65R	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
L74V	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
Y115F	0	2 (4%)	0	2 (1%)
M184V/I	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
TAMs ³	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir je kombinácia fixnej dávky lamivudínu a zidovudínu

2. Zahŕňa tri nevrologické zlyhania a štyri nepotvrdené virologické zlyhania.

3. Počet jedincov s ≥ 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_{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. Náležitú 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.

Klinické skúsenosti

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 nedetekovateľnou 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 vyvodiť definitívny záver týkajúci sa ekvivalencie medzi terapeutickými režimami ku 48. týždňu. Hoci medzi režimami obsahujúcimi abakavir a indinavir bol pozorovaný podobný protívírusový účinok, pokiaľ ide o podiel pacientov s nedetekovateľnou vírusovou záťažou (≤ 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 ≤ 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)		63%	80%	86%

RNA < 50 kópií/ml				
-------------------	--	--	--	--

- *Doteraz neliečené deti*

V štúdií u detí porovnávajúcej nezaslepené kombinácie NRTIs (so zaslepeným nelfinavirom alebo bez neho) mal väčší pomer pacientov liečených abakavirom a lamivudínom (71%) alebo abakavirom a zidovudínom (60%) HIV-1 RNA \leq 400 kópií/ml po 48 týždňoch v porovnaní s tými, ktorí boli liečení lamivudínom a zidovudínom (47%) [p=0,09, analýza ITT]. Podobne, väčšie pomery detí liečených kombináciami obsahujúcimi abakavir mali HIV-1 RNA \leq 50 kópií/ml po 48 týždňoch (53%, 42% a 28%, p=0,07).

- *Pacienti, 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 na povahe 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 antiretrovírikami. Títo boli predovšetkým asymptomatickí HIV-infikovaní pacienti (CDC štádium A). 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.

- *Pacienti, 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.

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 $\mu\text{g.h/ml}$ (29%), rovnocenná dennej AUC v hodnote približne 12,0 $\mu\text{g.h/ml}$. 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_{∞} bola 11,95 $\mu\text{g.h/ml}$ (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 mozgovomiechového moku pričom pomer AUC v likvore 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 μM , 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.

Metabolizmus: Abakavir sa metabolizuje primárne v pečeni, obličkami sa v nezmenenej forme vylučuje 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 štúdií 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 hodín oproti geometrickému priemernému plazmatickému polčasu abakaviru v tejto štúdií rovnajúcemu sa 2,6 hodinám. V štúdií 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 štúdií (CNA30021- Pozri časť 5.1 Klinické skúsenosti).

Zvláštne skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie pečene: Abakavir sa metabolizuje predovšetkým v pečeni. Farmakokinetika abakaviru bola študovaná u pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh skóre 5-6), ktorým bola podávaná jednorazová dávka 600 mg. Výsledky ukazujú priemerný 1,89-násobný [1,32; 2,70] vzostup AUC abakaviru a 1,58-násobný [1,22; 2,04] v polčase eliminácie. U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene nie je možné stanoviť odporúčania pre redukcii dávky z dôvodu značnej variability expozície abakaviru.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek: Abakavir sa metabolizuje predovšetkým v pečeni, pričom močom sa v nezmenenej forme vylučuje 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 k obmedzeným skúsenostiam je potrebné vyvarovať sa podávaniu Ziagenu pacientom v konečnom štádiu ochorenia obličiek.

Deti: Podľa klinických štúdií uskutočnených u detí sa abakavir rýchlo a dobre vstrebáva z perorálneho roztoku podávaného deťom. Celkové farmakokinetické parametre sú u detí porovnateľné s dospelými, o niečo väčšia je variabilita plazmatických koncentrácií. Odporúčaná dávka pre deti od 3 mesiacov do 12 rokov je 8 mg/kg dvakrát denne. Táto dávka zabezpečí mierne vyššie priemerné plazmatické koncentrácie u detí, čo zaisťuje, že väčšina dosiahne terapeutické koncentrácie ekvivalentné 300 mg podávaným dvakrát denne dospelým.

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 2 mg/kg u novorodencov mladších ako 30 dní zabezpečí podobnú alebo väčšiu AUC v porovnaní s dávkou 8 mg/kg dávkou starším deťom.

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 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 vyvodiť 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
Citronan sodný
Bezvodá kyselina citrónová
Metylparabén (E218)
Propylparabén (E216)
Propylénglykol (E1520)
Maltodextrín
Kyselina mliečna
Triacetín
Prírodná a 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 30°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 polyetylénového 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.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Spojené kráľovstvo

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/112/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. júl 1999

Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. júl 2004

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

- A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ
ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Filmom obalené tablety

Glaxo Operations UK Ltd
(trading as Glaxo Wellcome Operations)
Priory Street
Ware
Hertfordshire
SG12 0DJ
Spojené kráľovstvo

alebo

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Poľsko

Perorálny roztok

Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36
23843 Bad Oldesloe
Nemecko

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

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

System dohľadu nad liekmi

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (Marketing Authorisation Holder, MAH) musí zabezpečiť zavedenie a fungovanie systému dohľadu nad liekmi, poskytnutom v Module 1.8.1. žiadosti o rozhodnutie o registrácii, pred uvedením lieku na trh a počas jeho predaja.

Plán riadenia rizík

MAH sa zaväzuje vykonať štúdie a ďalšie aktivity týkajúce sa dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne uvedené v pláne dohľadu nad liekmi, ako je odsúhlasené vo verzii 03 plánu riadenia rizík (Risk Management Plan, RMP) poskytnutej v Module 1.8.2. žiadosti o rozhodnutie o registrácii a akékoľvek následné aktualizácie RMP odsúhlasené CHMP.

V súlade so smernicou CHMP pre systémy riadenia rizík pre lieky na humánne použitie má byť aktualizovaný RMP predkladaný v rovnakom čase ako ďalšia periodicky aktualizovaná správa o bezpečnosti (Periodic Safety Update Report, PSUR).

Okrem toho sa má aktualizovaný RMP predkladať:

- pri obdržaní novej informácie, ktorá môže mať vplyv na súčasné bezpečnostné špecifikácie, plán dohľadu nad liekmi alebo aktivity pre minimalizáciu rizika
- do 60 dní od dosiahnutia dôležitého (dohľad nad liekmi alebo minimalizácia rizika) míľnika
- na žiadosť EMA

Držiteľ rozhodnutia o registrácii bude predkladať periodické rozbery bezpečnosti liekov a ďalšie informácie o bezpečnosti každé tri roky.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 filmom obalených tabliet s deliacou ryhou

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na vnútorné použitie

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

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu 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)

TEXT NA POHOTOVOSTNEJ KARTE

STRANA 1

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

U pacientov užívajúcich Ziagen sa môže rozvinúť reakcia 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), 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 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).

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP { MM/RRRR }

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte 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 REGISTRÁCI

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road

Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Spojené kráľovstvo

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/112/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ziagen 300 mg

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 UK Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

ŠKATULEA A ŠTÍTOK FEAŠE – 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), metylparabén (E218) a propylparabén (E216).
Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

240 ml perorálny roztok

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na vnútorné použitie

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

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu 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 precitlivenosti, OKAMŽITE kontaktujte Vášho lekára.

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

TEXT NA POHOTOVOSTNEJ KARTE

STRANA 1

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

U pacientov užívajúcich Ziagen sa môže rozvinúť reakcia 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), 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 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).

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°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 REGISTRÁCI

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Spojené kráľovstvo

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/112/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ziagen 20 mg/ml

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Ziagen 300 mg filmom obalené tablety *abakavir*

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- 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 Vám osobne. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

DÔLEŽITÉ - Reakcie z precitlivenosti

Ziagen obsahuje abakavir (ktorý je tiež účinnou látkou v **Kivexe** a **Trizivire**). U niektorých ľudí, ktorí užívajú abakavir, môže vzniknúť **reakcia z precitlivenosti** (závažná alergická reakcia), ktorá môže ohrozovať ich život, ak v užívaní abakaviru pokračujú.

Musíte si pozorne prečítať celú informáciu pod názvom „Reakcie z precitlivenosti“, ktorá je uvedená v rámčeku 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 pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Ziagen a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Ziagen
3. Ako užívať Ziagen
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ziagen
6. 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 antiretrovirusových 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 bielych krviniek, 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. SKÔR AKO UŽIJETE ZIAGEN

Neužívajte Ziagen:

- keď ste **alergický** (*precitlivený*) na abakavir (alebo na ktorýkoľvek iný liek obsahujúci abakavir - napr. na **Trizivir** alebo **Kivexu**) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Ziagenu (*uvedené sú v časti 6*)

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

- keď máte **závažné ochorenie pečene**

Ak sa domnievate, že sa Vás ktorákoľvek z tohto týka, **porad'te sa so svojim lekárom.**

Bud'te 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 ste v minulosti prekonali **ochorenie pečene**, vrátane hepatitídy B alebo C
- ak trpíte závažnou **nadváhou** (najmä ak ste žena)
- ak ste **diabetik (máte cukrovku)** a používate inzulín.

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

Približne u 3 až 4 pacientov zo 100 pacientov liečených abakavirom v klinickej štúdiu, ktorí nemali gén nazývaný HLA-B*5701, vznikla **reakcia z precitlivenosti** (závažná alergická reakcia).

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

Riziko srdcového záchvatu

Nedá sa vylúčiť, že užívanie abakaviru môže súvisieť so zvýšeným rizikom srdcového záchvatu.

Oznámte to svojmu lekárovi, ak máte problémy so srdcom, fajčíte alebo trpíte ochoreniami, ktoré zvyšujú riziko ochorenia srdca, akými je vysoký krvný tlak alebo cukrovka. Neprestávajúce 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 pre používateľov.

Chráňte iných ľudí

Infekcia HIV sa prenáša pohlavným stykom s osobou nakazenou touto infekciou alebo sa prenáša nakazenou krvou (napríklad pri použití rovnakých ihli). Ziagen Vám nepomôže, aby ste infekciu HIV nepreniesli na iných ľudí. Aby ste chránili iných ľudí pred nakazením sa infekciou HIV:

- **používajte prezervatív** pri orálnom alebo penetratívnom pohlavnom styku.
- **neriskujte prenos infekcie krvou** - napríklad nepoužívajte rovnaké ihly.

Iné lieky a Ziagen

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak 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**.

Tehotenstvo

Neodporúča sa užívať Ziagen počas tehotenstva. Ziagen a podobné lieky môžu spôsobiť vedľajšie účinky u nenarodených detí (plodov). Ak počas užívania Ziagenu otehotníte, Vášmu dieťaťu sa môžu urobiť dodatočné vyšetrenia (vrátane krvných vyšetrení) kvôli uisteniu sa, že sa vyvíja normálne.

Ak ste tehotná, ak otehotníte alebo ak plánujete otehotnieť:

Bezodkladne sa so svojim lekárom porozprávajte o rizikách a prínosoch užívania Ziagenu, alebo iných liekov na liečbu infekcie HIV, počas tehotenstva.

Deťom, ktorých matky počas tehotenstva užívali NRTI (lieky ako Ziagen), hrozí nižšie riziko nakazenia sa HIV. Tento prínos je vyšší než riziko vzniku vedľajších účinkov.

Dojčenie

Ženy, ktoré sú HIV-pozitívne nesmú dojčiť, pretože infekcia HIV sa môže cez materské mlieko preniesť na dieťa.

Ak dojčíte alebo ak uvažujete o dojčení:

Bezodkladne sa porozprávajte so svojim lekárom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

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

3. AKO UŽÍVAŤ ZIAGEN

Vždy užívajte Ziagen presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

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

Ak tabletu (tablety) nedokázate 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 neprestávajte užívať Ziagen, pokiaľ Vám to Váš lekár neodporučí.

Aké množstvo užívať

Dospelí a dospievajúci starší ako 12 rokov

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

Deti od troch mesiacov do 12 rokov

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

- Deti s telesnou hmotnosťou aspoň 30 kg majú užívať dávku pre dospelých, ktorou je jedna tableta dvakrát denne.
- Deti s telesnou hmotnosťou vyššou ako 21 kg a nižšou ako 30 kg: jedna polovica (1/2) tablety Ziagenu užívaná ráno a jedna celá tableta užívaná večer.
- Deti s telesnou hmotnosťou od 14 do 21 kg: jedna polovica (1/2) tablety Ziagenu dvakrát denne.

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 príliš veľké množstvo Ziagenu

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 domnievate, že máte vedľajšie účinky alebo preto, lebo máte ďalšie ochorenie:

Porozprávajte sa so svojím lekárom pred tým, než 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. 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 VEĎAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Ziagen 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.**

Približne u 3 až 4 pacientov zo 100 pacientov liečených abakavirom v klinickej štúdii, ktorí nemali gén nazývaný HLA-B*5701, vznikla reakcia z precitlivenosti (závažná alergická reakcia), ktorá je popísaná v tejto písomnej informácii pre používateľov v rámciku pod názvom „Reakcie z precitlivenosti“. 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 **Trizivire** a **Kivexe**).

Približne u 3 až 4 pacientov zo 100 pacientov liečených abakavirom v klinickej štúdií, ktorí nemali gén nazývaný HLA-B*5701, vznikla reakcia z precitlivenosti (závažná alergická reakcia).

U koho tieto reakcie vzniknú?

Reakcia z precitlivenosti na abakavir môže vzniknúť u ktorejkoľvek osoby, ktorá užíva Ziagen, a môže byť životohrozujúca 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 pred tým, než užíjete Ziagen.**

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, namáhavé dýchanie, bolesť hrdla, kašeľ, bolesť hlavy
- ojedinele zápal oka (*konjunktivitída*), vredy v ústach, nízky krvný tlak.

Ak budete v užívaní Ziagenu pokračovať, príznaky sa zhoršia a môžu ohrozovať Váš život.

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.

Tieto reakcie ojedinele vznikli u ľudí, ktorí abakavir začali znovu užívať a ktorí mali pred prerušením liečby iba jeden z príznakov uvedených na pohotovostnej karte.

Tieto reakcie veľmi zriedkavo vznikli u ľudí, ktorí abakavir začali znovu užívať, ale ktorí nemali pred prerušením liečby žiadne príznaky.

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
 - namáhavé dýchanie, 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.

Počas užívania Ziagenu noste vždy pri sebe pohotovostnú kartu.

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 alebo Kivexu)**. Ak ho znovu užíjete, 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 svojim lekárom pred tým, než 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 alebo Kivexu).** Je dôležité, aby ste toto odporúčanie dodržali.

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 všetky nepoužité tablety Ziagenu Vášmu lekárovi alebo lekárnikovi na bezpečné znehodnotenie. Poradte sa o tomto so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihnúť **až 1 z 10** ľudí:

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

Zriedkavé vedľajšie účinky

Tieto môžu postihnúť **až 1 z 1 000** ľudí:

- laktátová acidóza (*pozri ďalšiu časť „Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV“*)
- zápal podžalúdkovej žľazy (*pankreatitída*).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky

Tieto môžu postihnúť **až 1 z 10 000** ľudí:

- 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 (*Stevenson-Johnsonov syndróm*) a závažnejšia forma spôsobujúca odlupovanie kože na viac než 30 % plochy tela (*toxická epidermálna nekrolýza*).

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 pre používateľov.

Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV

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

Znovuzplanutie 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 znovuzplanutiu 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.

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.

Môže sa Vám zmeniť tvar tela

U ľudí, u ktorých je infekcia HIV liečená kombinovanou liečbou, môže dôjsť k zmenám tvaru tela, ktoré sú dôsledkom zmien v rozložení tuku:

- Môže dôjsť k strate tuku z nôh, rúk alebo tváre.
- Môže dôjsť k zvýšenému hromadeniu tuku v oblasti brucha alebo prsníkov alebo vnútorných orgánov.
- Môžu sa objaviť tukové hrče (niekedy označované ako „byvolí hrb“) v zadnej časti krku.

Zatiaľ nie je známe, čo tieto zmeny spôsobuje, alebo či majú dlhodobé účinky na zdravie.

Ak spozorujete akékoľvek zmeny tvaru Vášho tela:

Povedzte to svojmu lekárovi.

Laktátová acidóza je zriedkavý, ale závažný vedľajší účinok

U niektorých ľudí, ktorí užívajú Ziagen alebo jemu podobné lieky (NRTI), môže vzniknúť ochorenie nazývané laktátová acidóza spolu so zväčšením pečene.

Laktátová acidóza je spôsobená nahromadením kyseliny mliečnej v tele. Je zriedkavá; ak k nej dôjde, zvyčajne vznikne po niekoľkých mesiacoch liečby. Môže ohrozovať život a spôsobiť zlyhanie vnútorných orgánov.

Vznik laktátovej acidózy je pravdepodobnejší u ľudí, ktorí majú ochorenie pečene, alebo u ľudí trpiacich obezitou (veľkou nadváhou), najmä u žien.

Medzi prejavy laktátovej acidózy patria:

- hlboké, rýchle, sťažené dýchanie
- ospalosť
- necitlivosť alebo slabosť v končatinách
- pocit nevoľnosti (*nauzea*), vracanie
- bolesť žalúdka.

Počas liečby Vás bude Váš lekár kontrolovať kvôli prejavom laktátovej acidózy. Ak máte ktorýkoľvek z vyššie uvedených príznakov, alebo akékoľvek iné príznaky, ktoré Vám robia starosti:

Čo najskôr navštívte svojho lekára.

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.

Ďalšie účinky, ktoré sa môžu zistiť pri krvných vyšetreniach

Kombinovaná liečba infekcie HIV môže taktiež spôsobiť:

- zvýšené hladiny kyseliny mliečnej v krvi, čo v zriedkavých prípadoch môže viesť k laktátovej acidóze
- zvýšené hladiny cukru alebo tukov (*triglyceridov a cholesterolu*) v krvi
- rezistenciu (zníženú citlivosť) na inzulín (ak ste diabetik, možno si budete musieť zmeniť dávku inzulínu potrebnú na zníženie hladiny cukru v krvi).

5. AKO UCHOVÁVAŤ ZIAGEN

Ziagen uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Neužívajte Ziagen po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Ak máte akékoľvek nepotrebné tablety Ziagenu, nelikvidujte ich odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. 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“. Majú žltú farbu a kapsulovitý tvar a dodávajú sa v blisteroch obsahujúcich 60 tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca (výrobcovia)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: ViiV Healthcare UK Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Spojené kráľovstvo

Výrobcovia: Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations), Priory Street, Ware Hertfordshire, SG 12 0DJ, Spojené kráľovstvo.

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Poľsko.

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

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare sprl/bvba
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 25 11

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare sprl/bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 25 11

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)30 6986060
contact-nl@viiivhealthcare.com

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Österreich

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

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal

VIIIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
FI.PT@gsk.com

France

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

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 9212611

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
receptcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

United Kingdom

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Ziagen 20 mg/ml perorálny roztok abakavir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- 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 lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný Vám osobne. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

DÔLEŽITÉ - Reakcie z precitlivosti

Ziagen obsahuje abakavir (ktorý je tiež účinnou látkou v **Kivexe** a **Trizivire**). U niektorých ľudí, ktorí užívajú abakavir, môže vzniknúť **reakcia z precitlivosti** (závažná alergická reakcia), ktorá môže ohrozovať ich život, ak v užívaní abakaviru pokračujú.

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

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

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Ziagen a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Ziagen
3. Ako užívať Ziagen
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ziagen
6. 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 antiretrovírusových 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 bielych krviniek, 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. SKÔR AKO UŽIJETE ZIAGEN

Neužívajte Ziagen:

- keď ste **alergický (precitlivý)** na abakavir (alebo na ktorýkoľvek iný liek obsahujúci abakavir - napr. na **Trizivir** alebo **Kivexu**) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Ziagenu (*uvedené sú v časti 6*)

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

- keď máte **závažné ochorenie pečene**

Ak sa domnievate, že sa Vás ktorékoľvek z tohto týka, **porad'te sa so svojim lekárom.**

Bud'te 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 ste v minulosti prekonali **ochorenie pečene**, vrátane hepatitídy B alebo C
- ak trpíte závažnou **nadváhou** (najmä ak ste žena)
- ak ste **diabetik (máte cukrovku)** a používate inzulín.

Ak sa Vás ktorékoľvek 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

Približne u 3 až 4 pacientov zo 100 pacientov liečených abakavirom v klinickej štúdii, ktorí nemali gén nazývaný HLA-B*5701, vznikla **reakcia z precitlivenosti** (závažná alergická reakcia).

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

Riziko srdcového záchvatu

Nedá sa vylúčiť, že užívanie abakaviru môže súvisieť so zvýšeným rizikom srdcového záchvatu.

Oznámte to svojmu lekárovi, ak máte problémy so srdcom, fajčíte alebo trpíte ochoreniami, ktoré zvyšujú riziko ochorenia srdca, akými je 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 pre používateľov.

Chráňte iných ľudí

Infekcia HIV sa prenáša pohlavným stykom s osobou nakazenou touto infekciou alebo sa prenáša nakazenou krvou (napríklad pri použití rovnakých ihliel). Ziagen Vám nepomôže, aby ste infekciu HIV nepreniesli na iných ľudí. Aby ste chránili iných ľudí pred nakazením sa infekciou HIV:

- **používajte prezervatív** pri orálnom alebo penetratívnom pohlavnom styku.
- **neriskujte prenos infekcie krvou** - napríklad nepoužívajte rovnaké ihly.

Iné lieky a Ziagen

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak 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**.

Tehotenstvo

Neodporúča sa užívať Ziagen počas tehotenstva. Ziagen a podobné lieky môžu spôsobiť vedľajšie účinky u nenarodených detí (plodov). Ak počas užívania Ziagenu otehotníte, Vášmu dieťaťu sa môžu urobiť dodatočné vyšetrenia (vrátane krvných vyšetrení) kvôli uisteniu sa, že sa vyvíja normálne.

Ak ste tehotná, ak otehotníte alebo ak plánujete otehotnieť:

Bezodkladne sa so svojim lekárom porozprávajte o rizikách a prínosoch užívania Ziagenu, alebo iných liekov na liečbu infekcie HIV, počas tehotenstva.

Deťom, ktorých matky počas tehotenstva užívali NRTI (lieky ako Ziagen), hrozí nižšie riziko nakazenia sa HIV. Tento prínos je vyšší než riziko vzniku vedľajších účinkov.

Dojčenie

Ženy, ktoré sú HIV-pozitívne nesmú dojčiť, pretože infekcia HIV sa môže cez materské mlieko preniesť na dieťa.

Ak dojčíte alebo ak uvažujete o dojčení:

Bezodkladne sa porozprávajte so svojim lekárom.

Vedenie vozidla 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 vrodenu intoleranciu fruktózy. Kalorická hodnota sorbitolu je 2,6 kcal/g.

Ziagen obsahuje aj konzervačné látky (*parabény*), ktoré môžu spôsobiť alergické reakcie (môžu byť oneskorené).

3. AKO UŽÍVAŤ ZIAGEN

Vždy užívajte Ziagen 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 neprestávajte užívať Ziagen, pokiaľ Vám to Váš lekár neodporučí.

Aké množstvo užívať

Dospelí a dospelievajúci starší ako 12 rokov

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

Deti od troch mesiacov do 12 rokov

Dávka závisí od telesnej hmotnosti dieťaťa. Odporúčaná dávka je 8 mg/kg dvakrát denne až do najvyššej dennej dávky 600 mg.

Ako odmerať dávku a užívať liek

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

- 1. Odstráňte uzáver fľaše.** Odložte ho na bezpečné miesto.

2. Fľašu pevne držte. **Vtlačte plastový adaptér do hrdla fľaše.**
3. Pevne **zasuňte striekačku** do adaptéra.
4. Fľašu prevráťte hore dnom.
5. **Ťahajte piest striekačky**, pokým striekačka nebude obsahovať prvú časť Vašej celej dávky.
6. Prevráťte fľašu dolu dnom. **Vytiahnite striekačku** z adaptéra.
7. **Vložte si striekačku do úst** tak, že hrot striekačky umiestnite oproti vnútornej strane líca. **Piest stláčajte pomaly**, aby ste mali čas na prehĺtnutie dávky. **Nestláčajte príliš prudko** a nevystreknite tekutinu do zadnej časti hrdla, lebo by ste sa mohli začať dusiť.
8. **Opakujte kroky 3 až 7** rovnakým spôsobom, až kým neužijete Vašu celú dávku. *Napríklad, ak je Vaša dávka 30 ml, potrebujete užiť 3 striekačky plné lieku.*
9. **Vyberte striekačku z fľaše** a dôkladne ju **umyte** v čistej vode. Pred opätovným použitím ju nechajte úplne vyschnúť.
10. **Fľašu pevne uzatvorte** uzáverom a adaptér v nej ponechajte.

Ak užijete príliš veľké množstvo Ziagenu

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 domnievate, že máte vedľajšie účinky alebo preto, lebo máte ďalšie ochorenie:

Porozprávajte sa so svojim lekárom pred tým, než 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. 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

Tak ako všetky lieky, aj Ziagen 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.**

Približne u 3 až 4 pacientov zo 100 pacientov liečených abakavirom v klinickej štúdii, ktorí nemali gén nazývaný HLA-B*5701, vznikla reakcia z precitlivenosti (závažná alergická reakcia), ktorá je popísaná v tejto písomnej informácii pre používateľov v rámečku pod názvom „Reakcie z precitlivenosti“. 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** a **Trizivire**).

Približne u 3 až 4 pacientov zo 100 pacientov liečených abakavirom v klinickej štúdií, ktorí nemali gén nazývaný HLA-B*5701, vznikla reakcia z precitlivenosti (závažná alergická reakcia).

U koho tieto reakcie vzniknú?

Reakcia z precitlivenosti na abakavir môže vzniknúť u ktorejkoľvek osoby, ktorá užíva Ziagen, a môže byť životohrozujúca 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 pred tým, než užíjete Ziagen.**

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, namáhavé dýchanie, bolesť hrdla, kašeľ, bolesť hlavy
- ojedinele zápal oka (*konjunktivitída*), vredy v ústach, nízky krvný tlak.

Ak budete v užívaní Ziagenu pokračovať, príznaky sa zhoršia a môžu ohrozovať Váš život.

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.

Tieto reakcie ojedinele vznikli u ľudí, ktorí abakavir začali znovu užívať a ktorí mali pred prerušením liečby iba jeden z príznakov uvedených na pohotovostnej karte.

Tieto reakcie veľmi zriedkavo vznikli u ľudí, ktorí abakavir začali znovu užívať, ale ktorí nemali pred prerušením liečby žiadne príznaky.

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
 - namáhavé dýchanie, 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.

Počas užívania Ziagenu noste vždy pri sebe pohotovostnú kartu.

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. Kivexu alebo Trizivir)**. Ak ho znovu užíjete, 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 svojim lekárom pred tým, než 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 alebo Kivexu).** Je dôležité, aby ste toto odporúčanie dodržali.

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. Poradte sa o tomto so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihnúť **až 1 z 10** ľudí:

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

Zriedkavé vedľajšie účinky

Tieto môžu postihnúť **až 1 z 1 000** ľudí:

- laktátová acidóza (*pozri ďalšiu časť „Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV“*)
- zápal podžalúdkovej žľazy (*pankreatitída*).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky

Tieto môžu postihnúť **až 1 z 10 000** ľudí:

- kožná vyrážka, pri ktorej sa môžu tvoriť pľuzgiere 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*).

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 pre používateľov.

Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV

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

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.

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.

Môže sa Vám zmeniť tvar tela

U ľudí, u ktorých je infekcia HIV liečená kombinovanou liečbou, môže dôjsť k zmenám tvaru tela, ktoré sú dôsledkom zmien v rozložení tuku:

- Môže dôjsť k strate tuku z nôh, rúk alebo tváre.
 - Môže dôjsť k zvýšenému hromadeniu tuku v oblasti brucha alebo prsníkov alebo vnútorných orgánov.
 - Môžu sa objaviť tukové hrče (niekedy označované ako „byvolí hrb“) v zadnej časti krku.
- Zatiaľ nie je známe, čo tieto zmeny spôsobuje, alebo či majú dlhodobé účinky na zdravie.

Ak spozorujete akékoľvek zmeny tvaru Vášho tela:

Povedzte to svojmu lekárovi.

Laktátová acidóza je zriedkavý, ale závažný vedľajší účinok

U niektorých ľudí, ktorí užívajú Ziagen alebo jemu podobné lieky (NRTI), môže vzniknúť ochorenie nazývané laktátová acidóza spolu so zväčšením pečene.

Laktátová acidóza je spôsobená nahromadením kyseliny mliečnej v tele. Je zriedkavá; ak k nej dôjde, zvyčajne vznikne po niekoľkých mesiacoch liečby. Môže ohrozovať život a spôsobiť zlyhanie vnútorných orgánov.

Vznik laktátovej acidózy je pravdepodobnejší u ľudí, ktorí majú ochorenie pečene, alebo u ľudí trpiacich obezitou (veľkou nadváhou), najmä u žien.

Medzi prejavy laktátovej acidózy patria:

- hlboké, rýchle, sťažené dýchanie
- ospalosť
- necitlivosť alebo slabosť v končatinách
- pocit nevoľnosti (*nauzea*), vracanie
- bolesť žalúdka.

Počas liečby Vás bude Váš lekár kontrolovať kvôli prejavom laktátovej acidózy. Ak máte ktorýkoľvek z vyššie uvedených príznakov, alebo akékoľvek iné príznaky, ktoré Vám robia starosti:

Čo najskôr navštívte svojho lekára.

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.

Ďalšie účinky, ktoré sa môžu zistiť pri krvných vyšetreniach

Kombinovaná liečba infekcie HIV môže taktiež spôsobiť:

- zvýšené hladiny kyseliny mliečnej v krvi, čo v zriedkavých prípadoch môže viesť k laktátovej acidóze
- zvýšené hladiny cukru alebo tukov (*triglyceridov a cholesterolu*) v krvi
- rezistenciu (zníženú citlivosť) na inzulín (ak ste diabetik, možno si budete musieť zmeniť dávku inzulínu potrebnú na zníženie hladiny cukru v krvi).

5. AKO UCHOVÁVAŤ ZIAGEN

Ziagen uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Neužívajte Ziagen po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Perorálny roztok znehodnoťte po uplynutí 2 mesiacov od prvého otvorenia.

Ak máte akýkoľvek nepotrebný perorálny roztok Ziagenu, nelikvidujte ho odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. 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, citronan sodný, bezvodá kyselina citrónová, metylparabén (E218), propylparabén (E216), propylénglykol (E1520), maltodextrín, kyselina mliečna, triacetín, prírodná a umelá jahodová a banánová príchuť, čistená voda.

Ako vyzerá Ziagen a obsah balenia

Perorálny roztok Ziagenu je čírej až slabo žltej farby 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 a výrobca (výrobcovia)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: ViiV Healthcare UK Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Spojené kráľovstvo.

Výrobca: Aspen Bad Oldesloe GmbH, Industriestrasse 32-36, 23843 Bad Oldesloe, Nemecko.

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

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare sprl/bvba
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 25 11

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare sprl/bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 25 11

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)30 6986060
contact-nl@viivhealthcare.com

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Österreich

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

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

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

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 902 051 260
es-ci@viivhealthcare.com

Portugal

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

France

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

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 9212611

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

United Kingdom

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/RRRR}

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