

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ziagen 300 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg абакавир (abacavir) под формата на сулфат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетки)

Таблетките с делителна черта са жълти на цвят, двойно изпъкнали, оформени като капсули и са с гравирани надпис "GX 623" от двете страни.

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ziagen в комбинация с други антиретровирусни продукти е показан за лечение на инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (HIV) при възрастни, юноши и деца (вж. точки 4.4 и 5.1).

Доказателствата за ползата от Ziagen основно се базират на резултати от проучвания при възрастни пациенти на комбинирана терапия със схема на прием два пъти дневно. При тези пациенти не е провеждано предварително антиретровирусно лечение (вж. точка 5.1).

Преди започване на лечението с абакавир на всеки инфектиран с HIV пациент, независимо от расовия му произход, трябва да бъде направен скрининг за носителство на HLA-B*5701 алел (вж. точка 4.4). Абакавир не трябва да се използва при пациенти, за които е известно, че имат HLA-B*5701 алел.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Ziagen трябва да се предписва от лекари с опит в лечението на HIV инфекция.

Ziagen може да се приема със или без храна.

С цел осигуряване прилагането на цялата доза най-добре е таблетката(ите) да се гълтат без да се разтрошават.

Ziagen е наличен и под формата на перорален разтвор за употреба при деца на възраст над три месеца и телесно тегло под 14 kg, и за онези пациенти, за които таблетките не са подходящи.

При пациентите, които не могат да гълтат таблетки, таблетките може да се разтрошават и да бъдат добавяни към малко количество полутвърда храна или течност, като всичко това трябва да бъде прието незабавно (вж. точка 5.2).

Възрастни, юноши и деца (с тегло най-малко 25 kg):

Препоръчителната доза Ziagen е 600 mg дневно. Дневната доза може да се приема като 300 mg (една таблетка) два пъти дневно или като 600 mg (две таблетки) веднъж дневно (вж. точки 4.4. и 5.1).

Деца (с тегло под 25 kg):

Препоръчва се дозиране на Ziagen таблетки съобразно групите по телесно тегло.

Деца с тегло ≥ 20 kg до < 25 kg: Препоръчителната доза е 450 mg дневно. Тя може да се приложи като 150 mg (половин таблетка), приета сутрин и 300 mg (една цяла таблетка), приета вечер или 450 mg (една таблетка и половина), приета веднъж дневно.

Деца с тегло от 14 kg до < 20 kg: Препоръчителната доза е 300 mg дневно. Тя може да се приложи като 150 mg (половин таблетка) два пъти дневно или 300 mg (една цяла таблетка) веднъж дневно.

Деца на възраст под три месеца: Клиничният опит при деца на възраст под три месеца е ограничен и е недостатъчен за да се предложат специфични препоръки за дозиране (вж. точка 5.2).

Пациенти, при които се преминава от режим с два приема дневно към режим с един прием дневно трябва да приемат препоръчителната еднократна дневна доза (както е описано по-горе) приблизително 12 часа след последната двукратна дневна доза и след това да продължат да приемат препоръчителната еднократна дневна доза (както е описано по-горе) приблизително на всеки 24 часа. Когато се преминава обратно към режим с два приема дневно пациентите трябва да приемат препоръчителната двукратна дневна доза приблизително 24 часа след последната еднократна дневна доза.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не е необходима промяна в дозировката на Ziagen при пациенти със смущения в бъбречната функция. Обаче, Ziagen не се препоръчва при пациенти с терминално бъбречно заболяване (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Абакавир се метаболизира главно в черния дроб. Не може да бъде направена окончателна препоръка относно дозирането при пациенти с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh score 5-6). Няма клинични данни при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане, затова не се препоръчва приложение на абакавир, освен при доказана необходимост. Ако абакавир се прилага при пациенти с леко чернодробно увреждане, е необходимо внимателно проследяване, включително проследяване на плазмените нива на абакавир, ако е възможно (вж. точки 4.4 и 5.2).

Старческа възраст

Няма фармакокинетични данни при пациенти на възраст над 65 години.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към абакавир или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Вижте точки 4.4 и 4.8.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност (вж. и точка 4.8):

Абакавир се свързва с риск от реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.8), характеризирани се с треска и/или обрив с други симптоми, показващи мултиорганно засягане. Наблюдавани са реакции на свръхчувствителност при абакавир, като някои от тях са били животозастрашаващи и в редки случаи с летален изход, при неправилно поведение.

Рискът за поява на реакции на свръхчувствителност към абакавир е голям при пациенти, чийто тест за HLA-B*5701 алел е положителен. Докладвани са, с по-ниска честота, реакции на свръхчувствителност към абакавир при пациенти, които не са носители на този алел.

По тази причина, винаги трябва да се спазва следното:

- Преди започване на терапия HLA-B*5701 статусът винаги трябва да се документира.
- Никога не трябва да се започва лечение с Ziagen при пациенти с положителен HLA-B*5701 статус, както и при пациенти с отрицателен HLA-B*5701 статус, които са имали подозирана реакция на свръхчувствителност към абакавир при предшестваща схема на лечение с лекарствен продукт, съдържащ абакавир (напр. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- Ако се подозира реакция на свръхчувствителност, **Ziagen трябва да се спре без отлагане**, дори при отсъствие на HLA-B*5701 алел. Забавянето на спирането на лечението с Ziagen, след поява на свръхчувствителност, може да доведе до животозастрашаваща реакция.
- След спиране на лечението с Ziagen поради подозирана реакция на свръхчувствителност, **никога не трябва да се започва отново лечение с Ziagen или с друг лекарствен продукт, съдържащ абакавир** (напр. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- Повторно започване на лечението с лекарства, съдържащи абакавир след подозирана реакция на свръхчувствителност към абакавир, може да доведе до бързо възвръщане на симптомите в рамките на часове. Това повторение обикновено е по-тежко от първоначалната проява и може да включва животозастрашаващо понижаване на кръвното налягане и смърт.
- С оглед да се избегне повторното започване на лечение с абакавир, пациентите, които са имали подозирана реакция на свръхчувствителност, трябва да бъдат инструктирани да изхвърлят останалите им количества от Ziagen таблетки.

Клинично описание на реакциите на свръхчувствителност към абакавир

Реакциите на свръхчувствителност към абакавир са добре охарактеризирани по време на клинични проучвания и по време на постмаркетинговото проследяване. Симптомите обикновено се появяват през първите шест седмици (медиана на времето на поява на заболяването 11 дни) след започване на лечението с абакавир, **въпреки че тези реакции могат да настъпят по всяко време след започване на терапията.**

Почти всички реакции на свръхчувствителност към абакавир включват треска и/или обрив. Други признаци и симптоми, които са наблюдавани като част от реакцията на свръхчувствителност към абакавир са описани подробно в точка 4.8 (Описание на избрани нежелани реакции), включително дихателни и стомашно-чревни симптоми. Важното е, че тези симптоми **могат да доведат до объркване на диагнозата на реакциите на**

свръхчувствителност с респираторно заболяване (пневмония, бронхит, фарингит) или гастроентерит.

Симптомите, свързани с реакция на свръхчувствителност, се влошават при продължаване на терапията и могат да бъдат животозастрашаващи. Тези симптоми обикновено отшумяват след прекъсване на лечението с абакавир.

Пациенти, които са спрели лечението с абакавир поради причини, различни от симптоми на реакция на свръхчувствителност, рядко са имали животозастрашаващи реакции в рамките на часове след повторно започване на терапията с абакавир (вж. точка 4.8 Описание на избрани нежелани реакции). Повторното започване на лечението с абакавир при тези пациенти трябва да се осъществи в условия, където е налична медицинска помощ.

Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеозидните и нуклеотидните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е по-изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези открития трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеозидни и нуклеотидни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези открития не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Панкреатит

Има съобщения за панкреатит, но не може да се установи със сигурност причинно-следствена връзка с абакавир.

Тройна нуклеозидна терапия

Изборът на лечение с тройна комбинация от абакавир, ламивудин и зидовудин при пациенти с високо вирусно натоварване (> 100 000 копия/ml) изисква специализирана преценка (вж. точка 5.1).

Съобщавани са случаи на висока честота на вирусологичен неуспех и поява на резистентност в ранен стадий, когато абакавир е комбиниран с тенофовир дизопроксил fumarat и ламивудин, със схема на приложение веднъж дневно.

Чернодробно заболяване

Безопасността и ефикасността на Ziagen при пациенти със съпътстващи значителни чернодробни увреждания не са установени. Ziagen не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

При пациенти с чернодробна дисфункция, включително хроничен активен хепатит, е установена повишена честота на промени в чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия. Те трябва да бъдат стандартно проследявани. Ако има данни за утежняване на чернодробното заболяване при такива пациенти, трябва да се обсъди прекъсване или преустановяване на лечението.

Пациенти, коинфектирани с вируса на хепатит В или С

Пациенти с хроничен хепатит В или С и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, са с повишен риск от тежки и потенциално фатални нежелани реакции от страна на черния дроб. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С трябва да се има предвид и съответната информация за тези лекарствени продукти.

Бъбречно заболяване

Ziagen не трябва да се прилага при пациенти с терминален стадий на бъбречно заболяване (вж. точка 5.2).

Помощни вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имуноен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) може да се появи възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени и да доведе до сериозно клинично състояние или до влошаване на симптоматиката. Тези реакции са наблюдавани обикновено в рамките на първите няколко седмици или месеци след началото на CART. Такива примери са цитомегаловирусният ретинит, генерализираната и/или огнищната микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят и да се започне лечение, когато е необходимо. При прояви на имунна реактивация се съобщава и за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Все пак, съобщаваното време на поява на заболяването е различно и тези събития може да се появят много месеци след започване на лечението.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на КАРТ. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Опортюнистични инфекции

Приемът на Ziagen и други антиретровирусни продукти не ограничава развитието на опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV инфекцията. Пациентите трябва да бъдат под редовно наблюдение от лекари с опит в лечението на асоциираните с HIV

инфекцията заболявания.

Сърдечносъдови събития

Въпреки че наличните данни от клинични и обсервационни проучвания с абакавир показват несъответствия между резултатите от отделните проучвания, няколко проучвания предполагат повишен риск от сърдечносъдови събития (особено инфаркт на миокарда) при пациенти, лекувани с абакавир. Затова, когато се предписва Ziagen, трябва да се предприемат мерки за свеждане до минимум на всички модифицируеми рискови фактори (напр. пушене, хипертония и хиперлипидемия).

Освен това за лечението на пациенти, които са с висок сърдечносъдов риск, трябва да се обмислят терапевтични възможности, алтернативни на схемата, включваща абакавир.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциалът за взаимодействия, медиран от P450, с други лекарствени продукти, включващи абакавир, е нисък. Проучвания *in vitro* показват, че абакавир има потенциал да инхибира цитохром P450 1A1 (CYP1A1). P450 играе малка роля в метаболизма на абакавир и абакавир показва ограничен потенциал за инхибиране на метаболизма, медиран от CYP3A4. При условия *in vitro* в клинично значими концентрации абакавир не инхибира ензимите CYP2C9 или CYP2D6. При пациенти, участвали в клинични изпитвания, не се установява индукция на чернодробния метаболизъм. По тази причина съществува малка вероятност за лекарствени взаимодействия на антиретровирусни протеазни инхибитори и други лекарства, метаболизиращи от главната ензимна система P450. Резултатите от клинични проучвания показват, че няма клинично значими взаимодействия на абакавир със зидовудин и ламивудин.

Силни ензимни индуктори като рифампицин, фенобарбитал и фенитоин могат слабо да понижат плазмените концентрации на абакавир, поради влиянието си върху УДФ-глюкуронилтрансферазата.

Етанол: Метаболизмът на абакавир се променя при едновременен прием с етанол, като площта под кривата (AUC) на абакавир се повишава с около 41 %. Тази промяна не се приема за клинично значима. Абакавир не повлиява метаболизма на етанол.

Метадон: Едно фармакокинетично изпитване показва 35 % редуция на C_{max} и удължаване с 1 час на t_{max} за абакавир при едновременен прием на 600 mg абакавир два пъти дневно и метадон, но площта под кривата (AUC) остава непроменена. Измененията във фармакокинетиката на абакавир не се считат за клинично значими. В това изпитване абакавир повишава средния системен клирънс на метадон с 22 %. Ето защо не може да бъде изключена индукция на метаболизиращите лекарството ензими. Пациентите, които се лекуват с метадон и абакавир, трябва да бъдат проследявани за симптоми на отнемане, появяващи се при ниска доза, като понякога се налага повторно титриране на дозата на метадон.

Ретиноиди: Продуктите от разграждането на ретиноевата киселина се елиминират от алкохолдехидрогеназата. Взаимодействия с абакавир са възможни, но не са изследвани.

Риоцигуат: Абакавир инхибира CYP1A1 *in vitro*. Съпътстващото приложение на единична доза риоцигуат (0,5 mg) при пациенти с ХИВ, приемащи комбинацията абакавир/долутегравир/ламивудин (600 mg/50 mg/300 mg веднъж дневно), води до приблизително три пъти по-висока AUC(0-∞) на риоцигуат в сравнение с историческа AUC(0-∞) на риоцигуат, съобщена при здрави участници. Може да се наложи намаляване на дозата на риоцигуат. Консултирайте се с кратката характеристика на продукта на риоцигуат за препоръки за дозиране.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Като общо правило, когато се решава да се използват антиретровирусни средства за лечение на инфекция с HIV при бременни жени и съответно за намаляване на риска от вертикална трансмисия на HIV на новороденото, под внимание трябва да се вземат данните при животни, както и клиничният опит при бременни жени.

Проучвания при животни показват токсичност за развиващия се ембрион и фетус при плъхове, но не и при зайци (вж. точка 5.3). Абакавир показва, че е канцерогенен при животински модели (вж. точка 5.3). Не е известно клиничното значение на тези данни при хора. При хора е установено трансплацентарно преминаване на абакавир и/или на неговите метаболити.

При бременни жени, повече от 800 случая на експозиция след първия триместър и повече от 1 000 случая на експозиция след втория и третия триместър не показват малформативен и фетален/неонатален ефект на абакавир. Въз основа на тези данни малформативният риск при хора е малко вероятен.

Митохондриална дисфункция

In vitro и *in vivo* е установено, че нуклеозидните и нуклеотидните аналози причиняват различно по степен увреждане на митохондриите. Съобщавани са случаи на митохондриална дисфункция при HIV-негативни кърмачета, изложени на действието на нуклеозидни аналози *in utero* и/или постнатално (вж. точка 4.4).

Кърмене

Абасавир и неговите метаболити се екскретират в млякото на плъхове. Абакавир също така се екскретира в кърмата. Не е установена безопасността на употребата на абакавир при бебета под 3-месечна възраст. Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят, за да се избегне предаване на HIV на кърмачето.

Фертилитет

Проучвания при животни показват, че абакавир не оказва ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за влиянието върху способността за шофиране и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

За много от съобщаваните нежелани реакции не е изяснено дали са свързани с приложението на Ziagen, на другите лекарства, приемани за лечение на HIV заболяването или са резултат от развитието на заболяването.

Много от нежеланите реакции, изброени по-долу, настъпват често (гадене, повръщане, диария, повишена температура, сънливост, обрив) при пациенти със свръхчувствителност към абакавир. По тази причина, пациенти с някои от тези симптоми трябва внимателно да се оценяват за наличие на свръхчувствителност (вж. точка 4.4). Много рядко са съобщавани случаи на еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза, при които свръхчувствителност към абакавир не може да бъде изключена. В такива случаи приемът на лекарствени продукти, съдържащи абакавир трябва да се преустанови напълно.

Много от нежеланите реакции не налагат ограничаване на лечението. Те се класифицират по честота като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$).

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: анорексия

Много редки: лактатна ацидоза

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене, повръщане, диария

Редки: панкреатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: обрив (без системни симптоми)

Много редки: erythema multiforme, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: фебрилитет, сънливост, отпадналост

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на свръхчувствителност към абакавир

Признаците и симптомите на реакцията на свръхчувствителност са изброени по-долу. Те са установени от клинични проучвания или постмаркетингово наблюдение. Реакциите, които са докладвани **при най-малко 10%** от пациентите с реакция на свръхчувствителност са с удебелен текст.

Почти всички пациенти, развиващи реакции на свръхчувствителност, като част от синдрома имат повишена температура и/или обрив (обикновено макулопапулозен или уртикариален), все пак реакции са настъпвали и без обрив или повишена температура. Други ключови симптоми включват стомашно-чревни, респираторни или конституционални симптоми като сънливост и общо неразположение.

Кожа	Обрив (обикновено макулопапулозен или уртикариален)
Стомашно-чревен тракт	Гадене, повръщане, диария, коремна болка , язви в устата
Респираторен тракт	Диспнея, кашлица , възпалено гърло, респираторен дистрес синдром при възрастни, дихателна недостатъчност
Разни	Повишена температура, летаргия, общо неразположение , оток, лимфаденопатия, хипотензия, конюнктивит, анафилаксия
Неврологични/Психиатрични	Главоболие , парестезия
Хематологични	Лимфопения
Черен дроб/панкреас	Повишени стойности на чернодробните функционални показатели , хепатит, чернодробна недостатъчност
Мускуло-скелетни	Миалгия , рядко миозит, артралгия, повишени нива на креатин фосфокиназата

Симптомите, свързани с реакцията на свръхчувствителност, се влошават с продължаване на терапията, като може да са животозастрашаващи, а в редки случаи са били летални.

Възобновяване на лечението с абакавир, след реакция на свръхчувствителност към абакавир, води до ново бързо развитие на симптомите в рамките на няколко часа. При повторна поява на реакция на свръхчувствителност, симптомите обикновено са по-тежко изявиени от първоначалните и могат да включват животозастрашаваща хипотония и смърт. Подобни реакции са настъпвали рядко, след възобновяване на лечението с абакавир при пациенти, които са имали само един от ключовите симптоми на свръхчувствителност (вж. по-долу) преди спирането на лечението с абакавир; и в много редки случаи също са наблюдавани при пациенти, които са възобновили терапията без предхождащи симптоми на реакция на свръхчувствителност (т.е. пациенти, които в миналото са имали поносимост към абакавир).

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имуен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) може да се появи възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени. При прояви на имунна реактивация се съобщава и за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Все пак, съобщаваното време на поява на заболяването е различно и може да е много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Остеонекроза

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на КАРТ. Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Промени в лабораторните показатели

При проведените контролирани клинични изпитвания отклонения в лабораторните показатели, свързани с лечението със Ziagen, се установяват нечесто. Честотата им при пациентите, приемали Ziagen, и тези от контролната група е съпоставима.

Педиатрична популация

1 206 HIV-инфектирани педиатрични пациенти на възраст от 3 месеца до 17 години са включени в изпитване ARROW (COL105677), 669 от които приемат абакавир и ламивудин веднъж или два пъти дневно (вж. точка 5.1). Не са установени допълнителни проблеми, свързани с безопасността при педиатрични участници с приложение веднъж или два пъти дневно, в сравнение с възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

По време на клинични изпитвания са прилагани еднократни дози Ziagen до 1 200 mg и дневни дози до 1 800 mg. Не са съобщавани допълнителни нежелани реакции, различни от тези докладвани при прилагане на обичайните дози. Не са известни ефектите при прием на по-високи дози. При предозиране пациентите трябва да се наблюдават за прояви на токсичност (вж. точка 4.8) и да се назначи стандартното поддържащо лечение. Не е установено дали абакавир може да се отстрани чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, АТС код: J05AF06

Механизъм на действие

Абакавир е нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза. Той е мощен селективен инхибитор на HIV-1 и HIV-2. Абакавир се метаболизира вътреклетъчно до активното съединение карбовир 5'-трифосфат (ТФ). Механизмът на действие, установен при проведени *in vitro* изследвания, е инхибиране на вирусния ензим обратна транскриптаза, което води до прекъсване веригата на ДНК и по този начин се възпрепятства репликацията на вируса. Антивирусната активност на абакавир в клетъчна култура не се антагонизира в комбинация с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs) диданозин, емтрицитабин, ламивудин, ставудин, тенофовир или зидовудин, ненуклеозидния инхибитор на обратната транскриптаза (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI) невирапин или протеазния инхибитор (PI) ампренавир.

Резистентност

In vitro резистентност

При условия *in vitro* са селектирани изолати на HIV-1, резистентни на абакавир. Установяват се специфични генотипни промени в кодона на обратната транскриптаза (кодони M184V, K65R, L74V и Y115F). Вирусната резистентност към абакавир при условия *in vitro* се развива бавно, като това изисква множество мутации за клинично значимо повишаване на EC₅₀ спрямо дивия тип вирус.

In vivo резистентност (Пациенти, които не са подлагани на терапия)

При изолати от повечето пациенти с вирусологичен неуспех при схема на лечение, съдържаща абакавир, в основните клинични изпитвания или не са наблюдавани промени от началното ниво (45 %), свързани с нуклеозидния инхибитор на обратната транскриптаза, или са установени само M184V или M184I селекция (45 %). Общата селекционна честота за M184V или M184I е била висока (54 %), а селекция на L74V (5 %), K65R (1 %) и Y115F (1 %) е наблюдавана по-рядко. Установено е, че включването на зидовудин към схемата на лечение намалява честотата на L74V и K65R селекцията в присъствието на абакавир (със зидовудин: 0/40, без зидовудин: 15/192, 8 %).

Терапия	Абакавир + Combivir ¹	Абакавир + ламивудин + NNRTI	Абакавир + ламивудин + протеазен инхибитор - ПИ (или ПИ/ритонавир)	Общо
Брой лекувани лица	282	1 094	909	2 285
Брой лица с вирусологичен неуспех	43	90	158	291
Брой на генотипи „на лечение”	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 %)
тимидин аналогови мутации ³	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1. Combivir е комбинация от ламивудин и зидовудин във фиксирани дози
2. Включва три невирусологични неуспеха и четири непотвърдени вирусологични неуспеха.
3. Брой лица с ≥ 1 тимидин аналогови мутации

Тимидин аналогови мутации може да бъдат селектирани, когато тимидиновите аналози са свързани с абакавир. В един метаанализ от шест клинични изпитвания тимидин аналогови мутации не са селектирани при схеми на лечение, съдържащи абакавир без зидовудин (0/127), но са селектирани при схеми на лечение, съдържащи абакавир и тимидиновия аналог зидовудин (22/86, 26 %).

In vivo резистентност (Пациенти, които са подлагани на терапия)

Клинично значимо намаляване на чувствителността към абакавир е установено при клинични изолати от пациенти с неконтролирана вирусна репликация, които преди това са лекувани с други нуклеозидни инхибитори и са резистентни към тях. В един метаанализ на пет клинични изпитвания, при които за интензифициране на лечението е прибавен абакавир, от 166 пациенти 123 (74 %) имат M184V/I, 50 (30 %) имат T215Y/F, 45 (27 %) имат M41L, 30 (18 %) имат K70R и 25 (15 %) имат D67N. K65R не е открита, а L74V и Y115F са нечести (≤ 3 %). Логистично регресионно моделиране на предиктивната стойност за генотипа (преизчислена спрямо изходните плазмени HIV-1 РНК [вРНК], броят на CD4+ клетките, броят и продължителността на предшестващите антиретровирусни лечения) показва, че наличието на 3 или повече мутации, свързани с резистентност към нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза, е свързано с намален отговор на Седмица 4 ($p = 0,015$) или на 4 или повече мутации – на медианна Седмица 24 ($p \leq 0,012$). Освен това, 69 инсерционен комплекс или Q151M мутация, обичайно в комбинация с A62V, V75I, F77L и F116Y, водят до високо ниво на резистентност към абакавир.

Мутация на обратната транскриптаза при започване на лечението	Седмица 4 (n = 166)		
	n	Медианна промяна на вРНК (log ₁₀ c/ml)	Процент с < 400 копия/ml вРНК
Никаква	15	-0,96	40 %
Само M184V	75	-0,74	64 %
Всяка една мутация, свързана с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза	82	-0,72	65 %
Всякакви две мутации, свързани с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза	22	-0,82	32 %
Всякакви три мутации, свързани с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза	19	-0,30	5 %
Четири или повече мутации, свързани с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза	28	-0,07	11 %

Фенотипна резистентност и кръстосана резистентност

Фенотипната резистентност към абакавир изисква M184V и поне една друга абакавир-селектирана мутация, или M184V с множествени тимидин аналогови мутации. При наличие само на мутациите M184V и M184I фенотипната кръстосана резистентност към други нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза е ограничена. Зидовудин, диданозин, ставудин и тенофовир запазват антиретровирусната си активност срещу такива варианти на HIV-1. Наличието на M184V с K65R предизвиква кръстосана резистентност между абакавир, тенофовир, диданозин и ламивудин, и M184V с L74V предизвиква кръстосана резистентност между абакавир, диданозин и ламивудин. Наличието на M184V с Y115F предизвиква кръстосана резистентност между абакавир и ламивудин. Подходящата употреба на абакавир може да бъде направлявана като се използват последните препоръчвани алгоритми за резистентност.

Малко вероятна е кръстосаната резистентност между абакавир и антиретровирусните лекарства от други класове (напр. протеазните инхибитори или нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза).

Клинична ефикасност и безопасност

Данните за ползата от Ziagen основно се базират на резултати от проучвания при възрастни пациенти на терапевтичен режим с прием на 300 mg Ziagen два пъти дневно в комбинация със зидовудин и ламивудин. При тези пациенти не е провеждано предварително антиретровирусно лечение.

Прием на 300 mg два пъти дневно:

- *Възрастни пациенти, неприемали досега антиретровирусна терапия*

При около 70 % от възрастните пациенти, лекувани с абакавир в комбинация с ламивудин и зидовудин (лечение в продължение на 48 седмици) вирусното натоварване спада под прага на измерване (< 400 копия/ml), със съответно повишаване броя на CD4 клетките.

При едно рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано клинично изпитване при възрастни пациенти, неприемали досега антиретровирусна терапия, комбинацията от абакавир,

ламивудин и зидовудин, приемана в продължение на над 48 седмици, е показала същия антивирусен ефект както комбинацията от индинавир, ламивудин и зидовудин. Поради големия брой на пациентите, прекъснали лечението преди завършване на изпитването (42 % от пациентите са прекъснали рандомизираното лечение преди 48 седмица), не може да бъде направено дефинитивно заключение относно еквивалентността на терапевтичните режими на 48 седмица. Въпреки че е установен сходен противовирусен ефект по отношение на % пациенти с вирусно натоварване под прага на измерване (< 400 копия/ml; intention to treat analysis (ИТТ), 47 % и 49 %; as treated analysis (АТ) 86 % и 93 % за абакавир и индинавир съответно) на терапевтичните схеми, включващи абакавир или индинавир, резултатите са в полза на индинавир комбинацията, особено по отношение на пациентите с високо вирусно натоварване (> 100 000 копия/ml в началото на терапията; ИТТ, 46 % и 55 %; АТ, 84 % и 93 % за абакавир и индинавир съответно).

В мултицентрово, двойно-сляпо, контролирано изпитване (CNA 30024), 654 HIV-инфектирани, неприемали досега антиретровирусна терапия, са рандомизирани да приемат 300 mg абакавир два пъти дневно или 300 mg зидовудин два пъти дневно, и в двата случая в комбинация със 150 mg ламивудин два пъти дневно и 600 mg ефавиренц веднъж дневно. Двойно-сляпата терапия е продължавала най-малко 48 седмици. При популацията на всички рандомизирани (intent-to-treat - ИТТ), 70 % от пациентите в групата на абакавир в сравнение с 69 % от пациентите в групата на зидовудин постигат вирусологичен отговор на HIV-1 RNA ≤ 50 копия/ml плазма до седмица 48 (момент за оценка на терапевтична разлика: 0,8, 95 % CI: -6,3; 7,9). При АТ (as treated) анализа разликата между двете терапевтични рамена е по-явна (88 % от пациентите в групата на абакавир в сравнение с 95 % от пациентите в групата на зидовудин (момент за оценка на терапевтична разлика: -6,8, 95 % CI: -11,8; -1,7)). Двата анализа, все пак съответстват на заключението за съпоставимост (non-inferiority) на двете терапевтични рамена.

ACTG5095 е рандомизирано (1:1:1), двойно-сляпо, плацебо контролирано изпитване, проведено при 1 147 HIV-1 инфектирани възрастни, неприемали досега антиретровирусна терапия и сравняващо 3 режима: зидовудин (ZDV), ламивудин (ЗТС), абакавир (АВС), ефавиренц (EFV) срещу ZDV/ЗТС/EFV срещу ZDV/ЗТС/АВС. След средно проследяване от 32 седмици е установено, че тритерапията с трите нуклеозида ZDV/ЗТС/АВС е с по-лош вирусологичен отговор в сравнение с другите две рамена, независимо от изходното вирусно натоварване (< или > 100 000 копия/ml), като 26 % от лицата, приемащи ZDV/ЗТС/АВС, 16 % от лицата, приемащи ZDV/ЗТС/EFV и 13 % от лицата, приемащи четворната терапия са категоризирани като достигнали вирусологичен неуспех (HIV RNA > 200 копия/ml). На седмица 48 лицата с HIV RNA < 50 копия/ml са 63 %, 80 % и 86 % съответно за терапевтичните рамена ZDV/ЗТС/АВС, ZDV/ЗТС/EFV и ZDV/ЗТС/АВС/EFV. По това време съветът, проследяващ данните и безопасността (Data Safety Monitoring Board) на проучването прекратява режима ZDV/ЗТС/АВС в проучването въз основа на по-голямата група пациенти с вирусологичен неуспех. Останалите рамена са продължени по заслепения начин. След средно проследяване от 144 седмици 25 % от лицата, приемащи ZDV/ЗТС/АВС/EFV и 26 % от лицата, приемащи ZDV/ЗТС/EFV са категоризирани като, достигнали вирусологичен неуспех. Не е установена значителна разлика във времето до първия вирусологичен неуспех (p = 0,73, log-rank test) между двете рамена. При това изпитване, добавянето на АВС към ZDV/ЗТС/EFV не подобрява значително ефикасността.

		ZDV/ЗТС/АВС	ZDV/ЗТС/EFV	ZDV/ЗТС/АВС/EFV
Вирусологичен неуспех (HIV РНК > 200 копия/ml)	32 седмици	26 %	16 %	13 %
	144 седмици	-	26 %	25 %
Вирусологичен успех (48 седмици HIV РНК < 50 копия/ml)		63 %	80 %	86 %

- *Лекувани възрастни*

При възрастни добавянето на абакавир към умерена комбинирана антиретровирусна терапия се оказва със скромнен ефект по отношение на намаляване вирусното натоварване (средно понижение 0,44 log₁₀ копия/ml за 16 седмици).

Ефикасността на лечението с абакавир при пациенти, лекувани преди това продължително с нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза, е ниска. Успехът от лечението с новата комбинация зависи от типа и продължителността на първоначалната терапия, която може да е довела до поява на HIV-1 варианти с кръстосана резистентност към абакавир.

Прием веднъж дневно (600 mg):

- *Възрастни, които не са подлагани на терапия*

Терапевтичният режим с прием на абакавир веднъж дневно се основава на резултатите от 48-седмично мултицентрово двойно-сляпо контролирано изпитване (CNA 30021) при 770 HIV-инфектирани възрастни пациенти, не приемали досега антиретровирусна терапия. Пациентите са първоначално асимптоматични HIV инфектирани – Centre for Disease Control and Prevention (CDC) стадий А. Те са рандомизирани да приемат абакавир 600 mg веднъж дневно или 300 mg два пъти дневно, в комбинация с ефавиренц и ламивудин веднъж дневно. И при двата терапевтични режима е постигнат подобен клиничен успех (момент за оценка на терапевтична разлика: -1,7, 95 % CI -8,4, 4,9). Тези резултати показват, че с 95 % сигурност истинската разлика не е по-голяма от 8,4 % в полза на терапевтичния режим с двукратен дневен прием. Тази потенциална разлика е достатъчно малка, за да се направи заключение, че режима на прием на абакавир веднъж дневно и режима на прием на абакавир два пъти дневно са съпоставими (non-inferiority).

Подобна обща ниска честота на вирусологичен неуспех (вирусно натоварване > 50 копия/ml) е установена при двете третирани групи – с прием веднъж и два пъти дневно (съответно 10 % и 8 %). В малка част от пробите за генотипен анализ е установена тенденция за повишено ниво на NRTI-свързаните мутации при терапевтичния режим с еднократен прием в сравнение с приема на абакавир два пъти дневно. Не може да се направи категорично заключение поради ограничените данни, получени от това изпитване. Понастоящем дългосрочните данни от режима с прием на абакавир веднъж дневно (над 48 седмици) са ограничени.

- *Лекувани възрастни*

В изпитване CAL30001, 182 лекувани пациенти с вирусологичен неуспех са рандомизирани да получават в продължение на 48 седмици комбинация фиксирана доза абакавир/ламивудин веднъж дневно или 300 mg абакавир два пъти дневно и 300 mg ламивудин веднъж дневно, и при двата случая в комбинация с тенофовир и протеазен инхибитор (PI) или ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (NNRTI). Резултатите показват съпоставимост на лечението (non-inferior) при групата на комбинацията фиксирана доза с групата на абакавир два пъти дневно. Това заключение се основава на установеното сходно намаление на HIV-1 RNA, измерено посредством средната площ под кривата минус основната линия (AAUCMB, -1,65 log₁₀ копия/ml срещу -1,83 log₁₀ копия/ml съответно, 95 % CI -0,13, 0,38). Във всяка група (ITT популация) са установени и подобни процентни дялове с HIV-1 RNA < 50 копия/ml (50 % срещу 47 %) и < 400 копия/ml (54 % срещу 57 %). Обаче, тъй като в това изпитване са били включени само умерено лекувани пациенти с непропорционалност на базовото вирусно натоварване и прекъсвания на лечението между двете рамена, тези резултати трябва да се интерпретират внимателно.

В изпитване ESS30008, 260 пациенти с вирусологична супресия при първоначален терапевтичен режим 300 mg абакавир и 150 mg ламивудин, два пъти дневно и протеазен инхибитор или ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза, са рандомизирани да продължат този режим или да превключат на лечение с комбинация фиксирана доза абакавир/ламивудин и PI или NNRTI за 48 седмици. Резултатите показват, че групата на

комбинация фиксирана доза абакавир/ламивудин е с подобен вирусологичен изход (non-inferior), сравнена с групата на абакавир и ламивудин. Това заключение се основава на процентните дялове на лицата с HIV-1 RNA < 50 копия/ml (90 % и 85 % съответно, 95 % CI: -2,7; 13,5).

Допълнителна информация

Все още не е напълно оценена ефикасността и безопасността на комбинации на Ziagen и други противовирусни продукти (особено комбинациите с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза).

Абакавир преминава в ликвора (вж. точка 5.2) и понижава нивата на HIV-1 RNA в ликвора. При пациенти със СПИН-свързан деменционен комплекс приемът на абакавир не води до промени в невропсихичното състояние.

Педиатрична популация

Направено е рандомизирано сравнение на режим, включващ приложение веднъж дневно спрямо приложение два пъти дневно на абакавир и ламивудин в рандомизирано, многоцентрово, контролирано проучване при HIV-инфектирани педиатрични пациенти. 1 206 педиатрични пациенти на възраст от 3 месеца до 17 години са включени в изпитване ARROW (COL105677) и са приемали доза в съответствие с препоръките за дозиране в групите по телесно тегло в указанията за лечение на Световната Здравна Организация (Антиретровирусна терапия на HIV инфекция при кърмачета и деца, 2006 (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006)). След 36 седмичен режим, включващ приложение на абакавир и ламивудин два пъти дневно, 669 избрани участници са рандомизирани да продължат с приложение два пъти дневно или да преминат на приложение веднъж дневно на абакавир и ламивудин за най-малко 96 седмици. Трябва да се отбележи, че при това проучване липсват клинични данни за деца под една година. Резултатите са обобщени в таблицата по-долу:

Вирусологичен отговор въз основа на плазмена HIV-1 РНК по-малко от 80 копия/ml на 48-ма седмица и 96-та седмица при рандомизиране веднъж дневно спрямо два пъти дневно абакавир + ламивудин в ARROW (обсервационен анализ)

	Два пъти дневно N (%)	Веднъж дневно N (%)
Седмица 0 (След ≥36 седмици лечение)		
Плазмена HIV-1 РНК <80 c/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Разлика в риска (веднъж дневно-два пъти дневно)	-4,8% (95% CI -11,5% до +1,9%), p=0,16	
Седмица 48		
Плазмена HIV-1 РНК <80 c/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Разлика в риска (веднъж дневно-два пъти дневно)	-1,6% (95% CI -8,4% до +5,2%), p=0,65	
Седмица 96		
Плазмена HIV-1 РНК <80 c/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Разлика в риска (веднъж дневно-два пъти дневно)	-2,3% (95% CI -9,3% до +4,7%), p=0,52	

Групата, приемаща абакавир + ламивудин веднъж дневно, показва неинфериорност спрямо групата на двукратен дневен прием според предварително определената граница за неинфериорност от -12% за първичната крайна точка от <80 с/ml на 48-ма седмица, както и на 96-та седмица (вторична крайна точка) и всички други изпитвани прагове (<200с/ml, <400с/ml, <1 000с/ml), които попадат в границата на неинфериорност. Подгрупов анализ, изследващ хетерогенност на еднократен спрямо двукратен дневен прием не показва значим ефект на пола, възрастта или вирусното натоварване при рандомизирането. Заключениеята подкрепят неинфериорност, независимо от метода на анализ.

В отделно проучване, сравняващо незаслепени комбинации на нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI) (със или без заслепен нелфинавир) при деца, по-голям процент, лекувани с абакавир и ламивудин (71%) или абакавир и зидовудин (60%), са имали HIV-1 РНК ≤ 400 копия/ml на 48-ма седмица в сравнение с тези, лекувани с ламивудин и зидовудин (47%) [$p=0,09$, ITT анализ]. Също така, по-голям процент от децата, лекувани с комбинации, съдържащи абакавир, са имали HIV-1 РНК ≤ 50 копия/ml на 48-ма седмица (53%, 42% и съответно 28%, $p=0,07$).

Във фармакокинетично проучване (PENTA 15), при четири вирусологично контролирани участници на възраст под 12 месеца, схемата на прилагане на абакавир плюс ламивудин перорален разтвор е променена от два пъти дневно на веднъж дневно. Трима участници са имали неустойчиво вирусно натоварване, а един е имал плазмена HIV-РНК 900 копия/ml на 48-ма седмица. При тези участници не са наблюдавани проблеми, свързани с безопасността.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорален прием абакавир се резорбира бързо и в голяма степен. Абсолютната бионаличност на абакавир при възрастни е около 83 %. След перорален прием средното време за достигане на максимални серумни концентрации (t_{max}) за таблетките е около 1,5 часа, а за разтвора е около 1,0 час.

При прием на терапевтични дози от 300 mg два пъти дневно, средните (CV) C_{max} и C_{min} в стационарно състояние на абакавир в плазмата е приблизително 3,00 $\mu\text{g/ml}$ (30 %) и 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (99 %), съответно. Средната (CV) стойност за AUC при интервал между приемите 12 часа е 6,02 $\mu\text{g.h/ml}$ (29 %), отговаряща на дневна AUC около 12 $\mu\text{g.h/ml}$. C_{max} за разтвора абакавир е малко по-висока от C_{max} за таблетките. След прием на 600 mg абакавир под формата на таблетки установената средна (CV) C_{max} на абакавир е приблизително 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28 %), а средната (CV) стойност за AUC_{∞} е 11,95 $\mu\text{g.h/ml}$ (21 %).

Приемът на храна забавя резорбцията и понижава C_{max} , но не влияе на общата плазмена концентрация (AUC). По тази причина абакавир може да се приема по време на или извън хранене.

Прилагането на разтрошени таблетки с малко количество полутвърда храна или течност не се очаква да окаже влияние върху качеството на лекарството и затова не се очаква да промени клиничния ефект. Това заключение се основава на физикохимичните и фармакокинетичните данни, приемайки, че пациентът разтрошава и прехвърля 100 % от таблетката и незабавно я поглъща.

Разпределение

След интравенозно приложение приблизителният обем на разпределение е около 0,8 l/kg. Това показва, че абакавир навлиза свободно в тъканите.

При HIV инфектирани пациенти се установява добро проникване на абакавир в ликвора. Съотношението между концентрациите му в ликвора и AUC е между 30 и 44 %. При прием на доза от 600 mg два пъти дневно се наблюдават върхови концентрации 9 пъти по-големи от IC₅₀ за абакавир, т.е. 0,08 µg/ml или 0,26 µM.

При условия *in vitro* е изследвано свързването на лекарството с плазмените протеини. Резултатите показват слабо до средно (~ 49 %) свързване при лечение с терапевтични дози. По тази причина не се очакват конкурентни взаимоотношения за мястото на свързване с плазмените протеини.

Биотрансформация

Абакавир се метаболизира основно в черния дроб. Около 2 % от приетата доза се екскретира през бъбреците непроменена. Основните пътища на метаболизъм са с участието на алкохолдеhidрогеназата и чрез глюкуронизиране. Около 66 % от приетата доза се екскретира през бъбреците под формата на 5'-карбоксилова киселина и 5'-глюкуронид.

Елиминиране

Средното време на полуживот за абакавир е около 1,5 часа. Не се установява значимо кумулиране след многократен перорален прием на 300 mg абакавир два пъти дневно. Елиминирането на абакавир става главно чрез метаболизиране в черния дроб и последващо екскретиране основно през бъбреците. Около 83 % от приетата доза абакавир се екскретира с урината без промяна и под формата на метаболити. Останалото количество се отделя с фецеса.

Вътреклетъчна фармакокинетика

В едно проучване с участие на 20 пациенти с HIV инфекция, приемали 300 mg абакавир два пъти дневно, като само една доза от 300 mg абакавир е приемана преди 24-часовия период на анализа, установеният среден геометричен терминален карбовир-ТФ вътреклетъчен полуживот в стационарно състояние е 20,6 часа. Средният геометричен плазмен полуживот на абакавир, установен в това изпитване е 2,6 h. В кръстосано проучване при 27 пациенти с HIV инфекция, вътреклетъчните карбовир-ТФ експозиции са били по-високи при схема 600 mg абакавир веднъж дневно (AUC_{24,ss} + 32 %, C_{max24,ss} + 99 % и C_{trough} + 18 %) в сравнение със схема 300 mg два пъти дневно. Като цяло тези данни подкрепят приложението на 600 mg абакавир веднъж дневно за лечение при пациенти с HIV инфекция. Допълнително ефикасността и безопасността на абакавир, приеман веднъж дневно, са установени в пилотно клинично изпитване (CNA 30021- вж. точка 5.1. Клиничен опит).

Специални популации пациенти

Чернодробно увреждане

Абакавир се метаболизира главно в черния дроб. Фармакокинетиката на абакавир е проучена при пациенти с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh score 5-6), приемали единична доза от 600 mg; медианата (диапазон) на стойността на AUC е 24,1 (10,4 до 54,8) ug.h/ml. Резултатите показват, че е налице средно (90%CI) увеличение от 1,89 пъти [1,32; 2,70] на AUC на абакавир и 1,58 пъти [1,22; 2,04] на елиминационния полуживот. Не е възможно да се направи окончателна препоръка относно намаляване на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане поради значителната вариабилност на експозицията на абакавир. Абакавир не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Абакавир се метаболизира главно в черния дроб като около 2 % от приетата доза се екскретира непроменена с урината. Фармакокинетиката на абакавир при пациенти с терминален стадий на

бъбречно заболяване е подобна на тази при пациенти със запазена бъбречна функция. Ето защо не се препоръчва намаляване на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Въз основа на ограничения опит, Ziagen трябва да се избягва при пациенти с терминален стадий на бъбречно заболяване.

Педиатрична популация

В клинични изпитвания при деца е установено, че абакавир се резорбира бързо и в голяма степен след прием под формата на перорален разтвор и таблетки. Плазмената експозиция на абакавир е еднаква при двете лекарствени форми, когато се прилагат при еднаква доза. Деца, приемащи абакавир перорален разтвор в съответствие с препоръчителния дозов режим, достигат плазмена експозиция на абакавир, подобна на тази при възрастни. Деца, приемащи абакавир перорални таблетки в съответствие с препоръчителния дозов режим, достигат по-висока плазмена експозиция на абакавир от децата, приемащи перорален разтвор, тъй като с лекарствената форма таблетки се прилагат по-високи дози mg/kg.

Данните за безопасността от приложението на Ziagen при кърмачета под три месеца са недостатъчни, което не позволява да се направи препоръка за приложение на продукта при тази възрастова група. Наличните ограничени данни показват, че доза от 2 mg/kg перорален разтвор при новородени на възраст под 30 дни осигурява същите или по-високи стойности на AUC, сравнени с тези при приложение на доза 8 mg/kg перорален разтвор при по-големи деца.

Получени са фармакокинетични данни от 3 фармакокинетични проучвания (PENTA 13, PENTA 15 и ARROW PK подпроучване), включващи деца на възраст под 12 години. Данните са представени в таблицата по-долу:

Обобщени данни за плазмената AUC (0-24) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) на абакавир в стационарно състояние и статистическо сравнение на перорално приложение веднъж дневно и два пъти дневно в проучванията

Проучване	Възрастова група	Абакавир 16 mg/kg приложение веднъж дневно Средно геометрично (95% CI)	Абакавир 8 mg/kg приложение два пъти дневно Средно геометрично (95% CI)	Сравнение веднъж спрямо два пъти дневно GLS Средно отношение (90% CI)
ARROW PK Подпроучване Част 1	3 до 12 години (N=36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89, 1,08)
PENTA 13	2 до 12 години (N=14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	3 до 36 месеца (N=18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

В проучването PENTA 15 средната геометрична плазмена AUC(0-24) (95% CI) на абакавир на четирима участници на възраст под 12 месеца, които са преминали от режим на приложение два пъти дневно на режим на приложение веднъж дневно (вж. точка 5.1), е 15,9 (8,86; 28,5) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ при приложение веднъж дневно и 12,7 (6,52; 24,6) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ при приложение два пъти дневно.

Старческа възраст

Не е изследвана фармакокинетиката на абакавир при пациенти над 65 години.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не се установява мутагенност на абакавир при бактерии. Мутагенна активност се наблюдава в условия *in vitro* при изследване на човешки лимфоцитни култури за поява на хромозомни аберации и при миши лимфомни клетки, както и при микронуклеарен тест *in vivo*. Подобна активност се наблюдава и при други нуклеозидни аналози. Резултатите показват, че при високи концентрации абакавир притежава слаб мутагенен потенциал върху хромозомите в условия *in vitro* и *in vivo*.

Направени са изследвания за канцерогенност на абакавир, приложен перорално при мишки и плъхове. Резултатите показват нарастване на честотата на злокачествените и доброкачествените тумори. Наблюдавани са злокачествени тумори на препуциалните жлези при мъжките и на клиторните жлези при женските индивиди от двата вида, на щитовидната жлеза при мъжките плъхове и на черния дроб, пикочния мехур, лимфните възли и подкожието при женските плъхове.

Повечето от тези тумори са наблюдавани при най-високата доза на абакавир от 330 mg/kg/24 h при мишки и от 600 mg/kg/24 h при плъхове. Изключение е туморът на препуциалните жлези при мишки, чието развитие е наблюдавано при доза от 110 mg/kg. Системната експозиция без канцерогенен ефект при мишки и плъхове е 3 и 7 пъти по-голяма от системната експозиция при хора по време на терапията. Докато не се установи дали абакавир има канцерогенен потенциал при хора, данните по-горе предполагат, че при хората потенциалната клинична полза превишава канцерогенния риск.

В предклинични токсикологични изследвания е установено, че абакавир води до хепатомегалия при плъхове и маймуни. Клиничната значимост на това не е установена. Няма клинични доказателства, че абакавир е хепатотоксичен. При човека не е установено индуциране на собствения метаболизъм, както и на този за други продукти, метаболизиращи в черния дроб, причинено от абакавир.

Лекостепенна миокардна дегенерация е била установена при мишки и плъхове след приложение на абакавир в продължение на две години. Системната експозиция е била 7 до 24 пъти по-голяма от очакваната системна експозиция при хора. Клиничното значение на тези резултати не е установено.

При проведени репродуктивни изследвания се доказва токсичност върху ембриона и фетуса при плъхове, докато при зайци такава липсва. Промените се изразяват в ниско тегло при раждане, едем на фетуса, множествени скелетни аномалии/малформации, ранна интраутеринна смърт и забавен родилен процес. Поради тази ембрио-фетална токсичност не могат да се направят изводи за тератогенния потенциал на абакавир.

Проведено изследване не установява влияние на абакавир върху фертилитета на женските и мъжките плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро

Микрокристална целулоза

Натриев нишестен гликолат

Магнезиев стеарат

Силициев диоксид, колоиден безводен

Покритие
Триацетин
Метилхидроксипропилцелулоза
Титанов диоксид
Полисорбат 80
Жълт железен оксид.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерни опаковки (поливинилхлорид/алуминий/хартия) с фолио, защитено от отваряне от деца, съдържащи 60 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/112/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 8 юли 1999 г.
Дата на последно подновяване: 21 март 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ziagen 20 mg/ml перорален разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml перорален разтвор съдържа 20 mg абакавир (abacavir) под формата на сулфат.

Помощни вещества с известно действие:

Сорбитол (E420) 340 mg/ml

Метилпарахидроксибензоат (E218) 1,5 mg/ml

Пропилпарахидроксибензоат (E 216) 0,18 mg/ml

Пропиленгликол (E1520) 50 mg/ml

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор

Пероралният разтвор е бистър до слабо опалесциращ жълтеникав воден разтвор, който с течение на времето може да придобие кафяв цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ziagen в комбинация с други антиретровирусни продукти е показан за лечение на инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (HIV) при възрастни, юноши и деца (вж. точки 4.4 и 5.1).

Доказателствата за ползата от Ziagen основно се базират на резултати от проучвания при възрастни пациенти на комбинирана терапия със схема на прием два пъти дневно. При тези пациенти не е провеждано предварително антиретровирусно лечение (вж. точка 5.1).

Преди започване на лечението с абакавир на всеки инфектиран с HIV пациент, независимо от расовия му произход, трябва да бъде направен скрининг за носителство на HLA-B*5701 алел (вж. точка 4.4). Абакавир не трябва да се използва при пациенти, за които е известно, че имат HLA-B*5701 алел.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Ziagen трябва да се предписва от лекари с опит в лечението на HIV инфекция.

Ziagen може да се приема със или без храна.

Ziagen е наличен и под формата на таблетки.

Възрастни, юноши и деца (с тегло най-малко 25 kg):

Препоръчителната доза Ziagen е 600 mg (30 ml) дневно. Дневната доза може да се приема като 300 mg (15 ml) два пъти дневно или като 600 mg (30 ml) веднъж дневно (вж. точки 4.4 и 5.1).

Деца (с тегло под 25 kg):

Деца на възраст от една година: Препоръчителната доза е 8 mg/kg два пъти дневно или 16 mg/kg веднъж дневно, до максимална обща дневна доза от 600 mg (30 ml).

Деца на възраст от три месеца до една година: Препоръчителната доза е 8 mg/kg два пъти дневно. Ако не е възможен режим с приложение два пъти дневно, може да се обмисли режим с приложение веднъж дневно (16 mg/kg/ден). Трябва да се има предвид, че данните за режим с приложение веднъж дневно са много ограничени при тази популация (вж. точки 5.1 и 5.2).

Деца на възраст под три месеца: опитът при деца на възраст под три месеца е ограничен (вж. точка 5.2).

Пациенти, при които се преминава от режим с два приема дневно към режим с един прием дневно трябва да приемат препоръчителната еднократна дневна доза (както е описано по-горе) приблизително 12 часа след последната двукратна дневна доза и след това да продължат да приемат препоръчителната еднократна дневна доза (както е описано по-горе) приблизително на всеки 24 часа. Когато се преминава обратно към режим с два приема дневно пациентите трябва да приемат препоръчителната двукратна дневна доза приблизително 24 часа след последната еднократна дневна доза.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не е необходима промяна в дозировката на Ziagen при пациенти със смущения в бъбречната функция. Обаче, Ziagen не се препоръчва при пациенти с терминално бъбречно заболяване (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Абакавир се метаболизира главно в черния дроб. Не може да бъде направена окончателна препоръка относно дозирането при пациенти с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh score 5-6). Няма клинични данни при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане, затова не се препоръчва приложение на абакавир, освен при доказана необходимост. Ако абакавир се прилага при пациенти с леко чернодробно увреждане, е необходимо внимателно проследяване, включително проследяване на плазмените нива на абакавир, ако е възможно (вж. точки 4.4 и 5.2).

Старческа възраст

Няма фармакокинетични данни при пациенти на възраст над 65 години.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към абакавир или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Вижте точки 4.4 и 4.8.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност (вж. и точка 4.8):

Абакавир се свързва с риск от реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.8), характеризирани се с треска и/или обрив с други симптоми, показващи мултиорганно засягане. Наблюдавани са реакции на свръхчувствителност при абакавир, като някои от тях са били животозастрашаващи и в редки случаи с летален изход, при неправилно поведение.

Рискът за поява на реакции на свръхчувствителност към абакавир е голям при пациенти, чийто тест за HLA-B*5701 алел е положителен. Докладвани са, с по-ниска честота, реакции на свръхчувствителност към абакавир при пациенти, които не са носители на този алел.

По тази причина, винаги трябва да се спазва следното:

- Преди започване на терапия HLA-B*5701 статусът винаги трябва да се документира.
- Никога не трябва да се започва лечение с Ziagen при пациенти с положителен HLA-B*5701 статус, както и при пациенти с отрицателен HLA-B*5701 статус, които са имали подозирана реакция на свръхчувствителност към абакавир при предшестваща схема на лечение с лекарствен продукт, съдържащ абакавир (напр. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- Ако се подозира реакция на свръхчувствителност, **Ziagen трябва да се спре без отлагане**, дори при отсъствие на HLA-B*5701 алел. Забавянето на спирането на лечението с Ziagen, след поява на свръхчувствителност, може да доведе до животозастрашаваща реакция.
- След спиране на лечението с Ziagen поради подозирана реакция на свръхчувствителност, **никога не трябва да се започва отново лечение с Ziagen или с друг лекарствен продукт, съдържащ абакавир** (напр. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- Повторно започване на лечението с лекарства, съдържащи абакавир след подозирана реакция на свръхчувствителност към абакавир, може да доведе до бързо възвръщане на симптомите в рамките на часове. Това повторение обикновено е по-тежко от първоначалната проява и може да включва животозастрашаващо понижаване на кръвното налягане и смърт.
- С оглед да се избегне повторното започване на лечение с абакавир, пациентите, които са имали подозирана реакция на свръхчувствителност, трябва да бъдат инструктирани да изхвърлят останалите им количества от Ziagen перорален разтвор.
- Клинично описание на реакциите на свръхчувствителност към абакавир

Реакциите на свръхчувствителност към абакавир са добре охарактеризирани по време на клинични проучвания и по време на постмаркетинговото проследяване. Симптомите обикновено се появяват през първите шест седмици (медиана на времето на поява на заболяването 11 дни) след започване на лечението с абакавир, **въпреки че тези реакции могат да настъпят по всяко време след започване на терапията.**

Почти всички реакции на свръхчувствителност към абакавир включват треска и/или обрив. Други признаци и симптоми, които са наблюдавани като част от реакцията на свръхчувствителност към абакавир са описани подробно в точка 4.8 (Описание на избрани нежелани реакции), включително дихателни и стомашно-чревни симптоми. Важното е, че тези симптоми **могат да доведат до объркване на диагнозата на реакциите на свръхчувствителност с респираторно заболяване (пневмония, бронхит, фарингит) или гастроентерит.**

Симптомите, свързани с реакция на свръхчувствителност, се влошават при продължаване на терапията и могат да бъдат животозастрашаващи. Тези симптоми обикновено отшумяват след прекъсване на лечението с абакавир.

Пациенти, които са спрели лечението с абакавир поради причини, различни от симптоми на реакция на свръхчувствителност, рядко са имали животозастрашаващи реакции в рамките на часове след повторно започване на терапията с абакавир (вж. точка 4.8 Описание на избрани нежелани реакции). Повторното започване на лечението с абакавир при тези пациенти трябва да се осъществи в условия, където е налична медицинска помощ.

Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеозидните и нуклеотидните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е по-изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези открития трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеозидни и нуклеотидни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези открития не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Панкреатит

Има съобщения за панкреатит, но не може да се установи със сигурност причинно-следствена връзка с абакавир.

Тройна нуклеозидна терапия

Изборът на лечение с тройна комбинация от абакавир, ламивудин и зидовудин при пациенти с високо вирусно натоварване (> 100 000 копия/ml) изисква специализирана преценка (вж. точка 5.1).

Съобщавани са случаи на висока честота на вирусологичен неуспех и поява на резистентност в ранен стадий, когато абакавир е комбиниран с тенофовир дизопроксил fumarat и ламивудин, със схема на приложение веднъж дневно.

Чернодробно заболяване

Безопасността и ефикасността на Ziagen при пациенти със съпътстващи значителни чернодробни увреждания не са установени. Ziagen не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

При пациенти с чернодробна дисфункция, включително хроничен активен хепатит, е установена повишена честота на промени в чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия. Те трябва да бъдат стандартно проследявани. Ако има данни за утежняване на чернодробното заболяване при такива пациенти, трябва да се обсъди прекъсване или преустановяване на лечението.

Пациенти, коинфектирани с вируса на хепатит В или С

Пациенти с хроничен хепатит В или С и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, са с повишен риск от тежки и потенциално фатални нежелани реакции от страна на черния дроб. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С трябва да се има предвид и съответната информация за тези лекарствени продукти.

Бъбречно заболяване

Ziagen не трябва да се прилага при пациенти с терминален стадий на бъбречно заболяване (вж. точка 5.2).

Помощни вещества

Ziagen перорален разтвор съдържа 340 mg/ml сорбитол. Когато се приема съгласно препоръките за дозиране всяка доза от 15 ml съдържа около 5 g сорбитол. Този продукт не е подходящ за приложение при пациенти с наследствена непонисимост към фруктоза. Сорбитолът може да има лек лаксативен ефект. Калорийната стойност на сорбитола е 2,6 kcal/g.

Ziagen перорален разтвор съдържа също и метилпарахидроксибензоат и пропилпарахидроксибензоат, които може да причинят алергични реакции (възможно е да са от забавен тип).

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Ziagen перорален разтвор съдържа 50 mg/ml пропиленгликол. Когато се приема съгласно препоръките за дозировката, всяка доза от 15 ml съдържа приблизително 750 mg пропиленгликол.

- Едновременното приложение с който и да е субстрат на алкохолдеhidрогеназата, като етанол, може да причини нежелани реакции при деца под 5-годишна възраст.
- Въпреки че за пропиленгликол не е доказано, че може да причини репродуктивна токсичност или токсичност за развитието при животни или хора, той може да достигне плода и се открива в млякото/кърмата. Поради това приложението на пропиленгликол при бременни или пациентки, които кърмят, трябва да се обмисля въз основа на оценка на ползата спрямо риска при конкретната пациентка.
- Необходимо е наблюдение при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция, защото има съобщения за различни нежелани събития като бъбречна дисфункция (остра тубулна некроза), остра бъбречна недостатъчност и чернодробна дисфункция, които се свързват с пропиленгликол.

Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имуноен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) може да се появи възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени и да доведе до сериозно клинично състояние или до влошаване на симптоматиката. Тези реакции са наблюдавани обикновено в рамките на първите няколко седмици или месеци след началото на CART. Такива примери са цитомегаловирусният ретинит, генерализираната и/или огнищната микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят и да се започне лечение, когато е необходимо. При прояви на имунна реактивация се съобщава и за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Все пак, съобщаваното време на поява на заболяването е различно и тези събития може да се появят много месеци след започване на лечението.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеоонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на КАРТ. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Опортюнистични инфекции

Приемът на Ziagen и други антиретровирусни продукти не ограничава развитието на опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV инфекцията. Пациентите трябва да бъдат под редовно наблюдение от лекари с опит в лечението на асоциираните с HIV инфекцията заболявания.

Сърдечносъдови събития

Въпреки че наличните данни от клинични и обсервационни проучвания с абакавир показват несъответствия между резултатите от отделните проучвания, няколко проучвания предполагат повишен риск от сърдечносъдови събития (особено инфаркт на миокарда) при пациенти, лекувани с абакавир. Затова, когато се предписва Ziagen, трябва да се предприемат мерки за свеждане до минимум на всички модифицируеми рискови фактори (напр. пушене, хипертония и хиперлипидемия).

Освен това за лечението на пациенти, които са с висок сърдечносъдов риск, трябва да се обмислят терапевтични възможности, алтернативни на схемата, включваща абакавир.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциалът за взаимодействия, медиран от P450, с други лекарствени продукти, включващи абакавир, е нисък. Проучвания *in vitro* показват, че абакавир има потенциал да инхибира цитохром P450 1A1 (CYP1A1). P450 играе малка роля в метаболизма на абакавир и абакавир показва ограничен потенциал за инхибиране на метаболизма, медиран от CYP3A4. При условия *in vitro* в клинично значими концентрации абакавир не инхибира ензимите CYP2C9 или CYP2D6. При пациенти, участвали в клинични изпитвания, не се установява индукция на чернодробния метаболизъм. По тази причина съществува малка вероятност за лекарствени взаимодействия на антиретровирусни протеазни инхибитори и други лекарства, метаболизиращи от главната ензимна система P450. Резултатите от клинични проучвания показват, че няма клинично значими взаимодействия на абакавир със зидовудин и ламивудин.

Силни ензимни индуктори като рифампицин, фенобарбитал и фенитоин могат слабо да понижат плазмените концентрации на абакавир, поради влиянието си върху УДФ-глюкуронилтрансферазата.

Етанол: Метаболизмът на абакавир се променя при едновременен прием с етанол, като площта под кривата (AUC) на абакавир се повишава с около 41 %. Тази промяна не се приема за клинично значима. Абакавир не повлиява метаболизма на етанол.

Метадон: Едно фармакокинетично изпитване показва 35 % редуция на C_{max} и удължаване с 1 час на t_{max} за абакавир при едновременен прием на 600 mg абакавир два пъти дневно и метадон, но площта под кривата (AUC) остава непроменена. Измененията във фармакокинетиката на абакавир не се считат за клинично значими. В това изпитване абакавир повишава средния системен клирънс на метадон с 22 %. Ето защо не може да бъде изключена индукция на метаболизиращите лекарството ензими. Пациентите, които се лекуват с метадон и абакавир, трябва да бъдат проследявани за прояви на опиатен абстинентен синдром, появяващи се при ниска доза, като понякога се налага повторно титриране на дозата на метадон.

Ретиноиди: Продуктите от разграждането на ретиноевата киселина се елиминират от алкохолдеhidрогеназата. Взаимодействия с абакавир са възможни, но не са изследвани.

Риоцигуат: Абакавир инхибира CYP1A1 *in vitro*. Съпътстващото приложение на единична доза риоцигуат (0,5 mg) при пациенти с ХИВ, приемащи комбинацията абакавир/долутегравир/ламивудин (600 mg/50 mg/300 mg веднъж дневно), води до приблизително три пъти по-висока AUC(0-∞) на риоцигуат в сравнение с историческа AUC(0-∞) на риоцигуат, съобщена при здрави участници. Може да се наложи намаляване на дозата на риоцигуат. Консултирайте се с кратката характеристика на продукта на риоцигуат за препоръки за дозиране.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Като общо правило, когато се решава да се използват антиретровирусни средства за лечение на инфекция с HIV при бременни жени и съответно за намаляване на риска от вертикална трансмисия на HIV на новороденото, под внимание трябва да се вземат данните при животни, както и клиничният опит при бременни жени.

Проучвания при животни показват токсичност за развиващия се ембрион и фетус при плъхове, но не и при зайци (вж. точка 5.3). Абакавир показва, че е канцерогенен при животински модели (вж. точка 5.3). Не е известно клиничното значение на тези данни при хора. При хора е установено трансплацентарно преминаване на абакавир и/или на неговите метаболити.

При бременни жени, повече от 800 случая на експозиция след първия триместър и повече от 1 000 случая на експозиция след втория и третия триместър не показват малформативен и фетален/неонатален ефект на абакавир. Въз основа на тези данни малформативният риск при хора е малко вероятен.

Митохондриална дисфункция

In vitro и *in vivo* е установено, че нуклеозидните и нуклеотидните аналози причиняват различно по степен увреждане на митохондриите. Съобщавани са случаи на митохондриална дисфункция при HIV-негативни кърмачета, изложени на действието на нуклеозидни аналози *in utero* и/или постнатално (вж. точка 4.4).

Кърмене

Абасавир и неговите метаболити се екскретират в млякото на плъхове. Абакавир също така се екскретира в кърмата. Не е установена безопасността на употребата на абакавир при бебета под 3-месечна възраст. Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят, за да се избегне предаване на HIV на кърмачето.

Фертилитет

Проучвания при животни показват, че абакавир не оказва ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за влиянието върху способността за шофиране и работата с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

За много от съобщаваните нежелани реакции не е изяснено дали са свързани с приложението на Ziagen, на другите лекарства, приемани за лечение на HIV заболяването или са резултат от развитието на заболяването.

Много от нежеланите реакции, изброени по-долу, настъпват често (гадене, повръщане, диария, повишена температура, сънливост, обрив) при пациенти със свръхчувствителност към абакавир. По тази причина, пациенти с някои от тези симптоми трябва внимателно да се оценяват за наличие на свръхчувствителност (вж. точка 4.4). Много рядко са съобщавани случаи на еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза, при които свръхчувствителност към абакавир не може да бъде изключена. В такива случаи приемът на лекарствени продукти, съдържащи абакавир трябва да се преустанови напълно.

Много от нежеланите реакции не налагат ограничаване на лечението. Те се класифицират по честота като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$).

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: анорексия

Много редки: лактатна ацидоза

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене, повръщане, диария

Редки: панкреатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: обрив (без системни симптоми)

Много редки: erythema multiforme, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: фебрилитет, сънливост, отпадналост

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на свръхчувствителност към абакавир

Признаците и симптомите на реакцията на свръхчувствителност са изброени по-долу. Те са установени от клинични проучвания или постмаркетингово наблюдение. Реакциите, които са докладвани **при най-малко 10%** от пациентите с реакция на свръхчувствителност са с удебелен текст.

Почти всички пациенти, развиващи реакции на свръхчувствителност, като част от синдрома имат повишена температура и/или обрив (обикновено макулопапулозен или уртикариален), все пак реакции са настъпвали и без обрив или повишена температура. Други ключови симптоми включват стомашно-чревни, респираторни или конституционални симптоми като сънливост и общо неразположение.

Кожа **Обрив** (обикновено макулопапулозен или уртикариален)

Стомашно-чревен тракт **Гадене, повръщане, диария, коремна болка, язви в устата**

<i>Респираторен тракт</i>	Диспнея, кашлица , възпалено гърло, респираторен дистрес синдром при възрастни, дихателна недостатъчност
<i>Разни</i>	Повишена температура, летаргия, общо неразположение , оток, лимфаденопатия, хипотензия, конюнктивит, анафилаксия
<i>Неврологични/Психиатрични</i>	Главоболие , парестезия
<i>Хематологични</i>	Лимфопения
<i>Черен дроб/панкреас</i>	Повишени стойности на чернодробните функционални показатели , хепатит, чернодробна недостатъчност
<i>Мускуло-скелетни</i>	Миалгия , рядко миозит, артралгия, повишени нива на креатин фосфокиназата
<i>Урологични</i>	Повишени нива на креатинин, бъбречна недостатъчност

Симптомите, свързани с реакцията на свръхчувствителност, се влошават с продължаване на терапията, като може да са животозастрашаващи, а в редки случаи са били летални.

Възобновяване на лечението с абакавир, след реакция на свръхчувствителност към абакавир, води до ново бързо развитие на симптомите в рамките на няколко часа. При повторна поява на реакция на свръхчувствителност, симптомите обикновено са по-тежко изяви от първоначалните и могат да включват животозастрашаваща хипотония и смърт. Подобни реакции са настъпвали рядко, след възобновяване на лечението с абакавир при пациенти, които са имали само един от ключовите симптоми на свръхчувствителност (вж. по-долу) преди спирането на лечението с абакавир; и в много редки случаи също са наблюдавани при пациенти, които са възобновили терапията без предхождащи симптоми на реакция на свръхчувствителност (т.е. пациенти, които в миналото са имали поносимост към абакавир).

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имуен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) може да се появи възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени. При прояви на имунна реактивация се съобщава и за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Все пак, съобщаваното време на поява на заболяването е различно и може да е много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Остеонекроза

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на КАРТ. Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Промени в лабораторните показатели

При проведените контролирани клинични изпитвания отклонения в лабораторните показатели, свързани с лечението със Ziagen, се установяват нечесто. Честотата им при пациентите, приемали Ziagen, и тези от контролната група е съпоставима.

Педиатрична популация

1 206 HIV-инфектирани педиатрични пациенти на възраст от 3 месеца до 17 години са включени в изпитване ARROW (COL105677), 669 от които приемат абакавир и ламивудин веднъж или два пъти дневно (вж. точка 5.1). Не са установени допълнителни проблеми, свързани с безопасността при педиатрични участници с приложение веднъж или два пъти дневно, в сравнение с възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Преодозирание

По време на клинични изпитвания са прилагани еднократни дози Ziagen до 1 200 mg и дневни дози до 1 800 mg. Не са съобщавани допълнителни нежелани реакции различни от тези докладвани при прилагане на обичайните дози. Не са известни ефектите при прием на по-високи дози. При преодозирание пациентите трябва да се наблюдават за прояви на токсичност (вж. точка 4.8) и да се назначи стандартното поддържащо лечение. Не е установено дали абакавир може да се отстрани чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, АТС код: J05AF06

Механизъм на действие

Абакавир е нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза. Той е мощен селективен инхибитор на HIV-1 и HIV-2. Абакавир се метаболизира вътреклетъчно до активното съединение карбовир 5'-трифосфат (ТФ). Механизмът на действие, установен при проведени *in vitro* изследвания, е инхибиране на вирусния ензим обратна транскриптаза, което води до прекъсване веригата на ДНК и по този начин се възпрепятства репликацията на вируса. Антивирусната активност на абакавир в клетъчна култура не се антагонизира в комбинация с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs) диданозин, емтрицитабин, ламивудин, ставудин, тенофовир или зидовудин, ненуклеозидния инхибитор на обратната транскриптаза (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI) невирапин или протеазния инхибитор (PI) ампренавир.

Резистентност

In vitro резистентност

При условия *in vitro* са селектирани изолати на HIV-1, резистентни на абакавир. Установяват се специфични генотипни промени в кодона на обратната транскриптаза (кодони M184V, K65R, L74V и Y115F). Вирусната резистентност към абакавир при условия *in vitro* се развива бавно, като това изисква множество мутации за клинично значимо повишаване на EC₅₀ спрямо дивия тип вирус.

In vivo резистентност (Пациенти, които не са подлагани на терапия)

При изолати от повечето пациенти с вирусологичен неуспех при схема на лечение, съдържаща абакавир, в основните клинични изпитвания или не са наблюдавани промени от началното ниво (45 %), свързани с нуклеозидния инхибитор на обратната транскриптаза, или са установени само M184V или M184I селекция (45 %). Общата селекционна честота за M184V или M184I е била висока (54 %), а селекция на L74V (5 %), K65R (1 %) и Y115F (1 %) е наблюдавана по-рядко. Установено е, че включването на зидовудин към схемата на лечение намалява честотата на L74V и K65R селекцията в присъствието на абакавир (със зидовудин: 0/40, без зидовудин: 15/192, 8 %).

Терапия	Абакавир + Combivir ¹	Абакавир + ламивудин + NNRTI	Абакавир + ламивудин + протеазен инхибитор - ПИ (или ПИ/ритонавир)	Общо
Брой лекувани лица	282	1 094	909	2 285
Брой лица с вирусологичен неуспех	43	90	158	291
Брой на генотипи „на лечение”	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 %)
тимидин аналогови мутации ³	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1. Combivir е комбинация от ламивудин и зидовудин във фиксирани дози
2. Включва три невирусологични неуспеха и четири непотвърдени вирусологични неуспеха.
3. Брой лица с ≥ 1 тимидин аналогови мутации

Тимидин аналогови мутации може да бъдат селектирани, когато тимидиновите аналози са свързани с абакавир. В един метаанализ от шест клинични изпитвания тимидин аналогови мутации не са селектирани при схеми на лечение, съдържащи абакавир без зидовудин (0/127), но са селектирани при схеми на лечение, съдържащи абакавир и тимидиновия аналог зидовудин (22/86, 26 %).

In vivo резистентност (Пациенти, които са подлагани на терапия)

Клинично значимо намаляване на чувствителността към абакавир е установено при клинични изолати от пациенти с неконтролирана вирусна репликация, които преди това са лекувани с други нуклеозидни инхибитори и са резистентни към тях. В един метаанализ на пет клинични изпитвания, при които за интензифициране на лечението е прибавен абакавир, от 166 пациенти 123 (74 %) имат M184V/I, 50 (30 %) имат T215Y/F, 45 (27 %) имат M41L, 30 (18 %) имат K70R и 25 (15 %) имат D67N. K65R не е открита, а L74V и Y115F са нечести (≤ 3 %). Логистично регресионно моделиране на предиктивната стойност за генотипа (преизчислена спрямо изходните плазмени HIV-1 РНК [вРНК], броят на CD4+ клетките, броят и продължителността на предшествващите антиретровирусни лечения) показва, че наличието на 3 или повече мутации, свързани с резистентност към нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза, е свързано с намален отговор на Седмица 4 ($p = 0,015$) или на 4 или повече мутации – на медианна Седмица 24 ($p \leq 0,012$). Освен това, 69 инсерционен комплекс или Q151M мутация,

обичайно в комбинация с A62V, V75I, F77L и F116Y, водят до високо ниво на резистентност към абакавир.

Мутация на обратната транскриптаза при започване на лечението	Седмица 4 (n = 166)		
	n	Медианна промяна на вРНК (log ₁₀ c/ml)	Процент с <400 копия/ml вРНК
Никаква	15	-0,96	40 %
Само M184V	75	-0,74	64 %
Всяка една мутация, свързана с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза	82	-0,72	65 %
Всякакви две мутации, свързани с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза	22	-0,82	32 %
Всякакви три мутации, свързани с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза	19	-0,30	5 %
Четири или повече мутации, свързани с нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза	28	-0,07	11 %

Фенотипна резистентност и кръстосана резистентност

Фенотипната резистентност към абакавир изисква M184V и поне една друга абакавир-селектирана мутация, или M184V с множествени тимидин аналогови мутации. При наличие само на мутациите M184V и M184I фенотипната кръстосана резистентност към други нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза е ограничена. Зидовудин, диданозин, ставудин и тенофовир запазват антиретровирусната си активност срещу такива варианти на HIV-1. Наличието на M184V с K65R предизвиква кръстосана резистентност между абакавир, тенофовир, диданозин и ламивудин, и M184V с L74V предизвиква кръстосана резистентност между абакавир, диданозин и ламивудин. Наличието на M184V с Y115F предизвиква кръстосана резистентност между абакавир и ламивудин. Подходящата употреба на абакавир може да бъде направлявана като се използват последните препоръчвани алгоритми за резистентност.

Малко вероятна е кръстосаната резистентност между абакавир и антиретровирусните лекарства от други класове (напр. протеазните инхибитори или ненуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза).

Клинична ефикасност и безопасност

Данните за ползата от Ziagen основно се базират на резултати от проучвания при възрастни пациенти на терапевтичен режим с прием на 300 mg Ziagen два пъти дневно в комбинация със зидовудин и ламивудин. При тези пациенти не е провеждано предварително антиретровирусно лечение.

Прием на 300 mg два пъти дневно:

- *Възрастни пациенти, неприемали досега антиретровирусна терапия*

При около 70 % от възрастните пациенти, лекувани с абакавир в комбинация с ламивудин и зидовудин (лечение в продължение на 48 седмици) вирусното натоварване спада под прага на измерване (< 400 копия/ml), със съответно повишаване броя на CD4 клетките.

При едно рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано клинично изпитване при възрастни пациенти, неприемали досега антиретровирусна терапия, комбинацията от абакавир, ламивудин и зидовудин, приемана в продължение на над 48 седмици, е показала същия антивирусен ефект както комбинацията от индинавир, ламивудин и зидовудин. Поради големия брой на пациентите, прекъснали лечението преди завършване на изпитването (42 % от пациентите са прекъснали рандомизираното лечение преди 48 седмица), не може да бъде направено дефинитивно заключение относно еквивалентността на терапевтичните режими на 48 седмица. Въпреки че е установен сходен противовирусен ефект по отношение на % пациенти с вирусно натоварване под прага на измерване (< 400 копия/ml; intention to treat analysis (ITT), 47 % и 49 %; as treated analysis (AT) 86 % и 94 % за абакавир и индинавир съответно) на терапевтичните схеми, включващи абакавир или индинавир, резултатите са в полза на индинавир комбинацията, особено по отношение на пациентите с високо вирусно натоварване (> 100 000 копия/ml в началото на терапията; ITT, 46 % и 55 %; AT, 84 % и 93 % за абакавир и индинавир съответно).

В мултицентрово, двойно-сляпо, контролирано изпитване (CNA 30024), 654 HIV-инфектирани, неприемали досега антиретровирусна терапия, са рандомизирани да приемат 300 mg абакавир два пъти дневно или 300 mg зидовудин два пъти дневно, и в двата случая в комбинация със 150 mg ламивудин два пъти дневно и 600 mg ефавиренц веднъж дневно. Двойно-сляпата терапия е продължавала най-малко 48 седмици. При популацията на всички рандомизирани (intent-to-treat - ITT), 70 % от пациентите в групата на абакавир в сравнение с 69 % от пациентите в групата на зидовудин постигат вирусологичен отговор на HIV-1 RNA ≤ 50 копия/ml плазма до седмица 48 (момент за оценка на терапевтична разлика: 0,8, 95 % CI: -6,3; 7,9). При AT (as treated) анализа разликата между двете терапевтични рамена е по-явна (88 % от пациентите в групата на абакавир в сравнение с 95 % от пациентите в групата на зидовудин (момент за оценка на терапевтична разлика: -6,8, 95 % CI: -11,8; -1,7)). Двата анализа, все пак съответстват на заключението за съпоставимост (non-inferiority) на двете терапевтични рамена.

ACTG5095 е рандомизирано (1:1:1), двойно-сляпо, плацебо контролирано изпитване, проведено при 1 147 HIV-1 инфектирани възрастни, неприемали досега антиретровирусна терапия и сравняващо 3 режима: зидовудин (ZDV), ламивудин (3TC), абакавир (ABC), ефавиренц (EFV) срещу ZDV/3TC/EFV срещу ZDV/3TC/ABC. След средно проследяване от 32 седмици е установено, че тритерапията с трите нуклеозида ZDV/3TC/ABC е с по-лош вирусологичен отговор в сравнение с другите две рамена, независимо от изходното вирусно натоварване (< или > 100 000 копия/ml), като 26 % от лицата, приемащи ZDV/3TC/ABC, 16 % от лицата, приемащи ZDV/3TC/EFV и 13 % от лицата, приемащи четворната терапия са категоризирани като достигнали вирусологичен неуспех (HIV RNA > 200 копия/ml). На седмица 48 лицата с HIV RNA < 50 копия/ml са 63 %, 80 % и 86 % съответно за терапевтичните рамена ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV и ZDV/3TC/ABC/EFV. По това време съветът, проследяващ данните и безопасността (Data Safety Monitoring Board) на проучването прекратява режима ZDV/3TC/ABC в проучването въз основа на по-голямата група пациенти с вирусологичен неуспех. Останалите рамена са продължени по заслепения начин. След средно проследяване от 144 седмици 25 % от лицата, приемащи ZDV/3TC/ABC/EFV и 26 % от лицата, приемащи ZDV/3TC/EFV са категоризирани като, достигнали вирусологичен неуспех. Не е установена значителна разлика във времето до първия вирусологичен неуспех (p = 0,73, log-rank test) между двете рамена. При това изпитване, добавянето на ABC към ZDV/3TC/EFV не подобрява значително ефикасността.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Вирусологичен неуспех (HIV РНК > 200 копия/ml)	32 седмици	26 %	16 %	13 %
	144 седмици	-	26 %	25 %
Вирусологичен успех (48 седмици HIV РНК < 50 копия/ml)		63 %	80 %	86 %

- *Лекувани възрастни*

При възрастни добавянето на абакавир към умерена комбинирана антиретровирусна терапия се оказва със скромнен ефект по отношение на намаляване вирусното натоварване (средно понижение 0,44 log₁₀/ml за 16 седмици).

Ефикасността на лечението с абакавир при пациенти, лекувани преди това продължително с нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза, е ниска. Успехът от лечението с новата комбинация зависи от типа и продължителността на първоначалната терапия, която може да е довела до поява на HIV-1 варианти с кръстосана резистентност към абакавир.

Прием веднъж дневно (600 mg):

- *Възрастни, които не са подлагани на терапия*

Терапевтичният режим с прием на абакавир веднъж дневно се основава на резултатите от 48-седмично мултицентрово двойно-сляпо контролирано изпитване (CNA 30021) при 770 HIV-инфектирани възрастни пациенти, не приемали досега антиретровирусна терапия. Пациентите са първоначално асимптоматични HIV инфектирани – Centre for Disease Control and Prevention (CDC) стадий А. Те са рандомизирани да приемат абакавир 600 mg веднъж дневно или 300 mg два пъти дневно, в комбинация с efavirenz и ламивудин веднъж дневно. И при двата терапевтични режима е постигнат подобен клиничен успех (момент за оценка на терапевтична разлика: -1,7, 95 % CI -8,4, 4,9). Тези резултати показват, че с 95 % сигурност истинската разлика не е по-голяма от 8,4 % в полза на терапевтичния режим с двукратен дневен прием. Тази потенциална разлика е достатъчно малка, за да се направи заключение, че режима на прием на абакавир веднъж дневно и режима на прием на абакавир два пъти дневно са съпоставими (non-inferiority).

Подобна обща ниска честота на вирусологичен неуспех (вирусно натоварване > 50 копия/ml) е установена при двете третирани групи – с прием веднъж и два пъти дневно (съответно 10 % и 8 %). В малка част от пробите за генотипен анализ е установена тенденция за повишено ниво на NRTI-свързаните мутации при терапевтичния режим с еднократен прием в сравнение с приема на абакавир два пъти дневно. Не може да се направи категорично заключение поради ограничените данни, получени от това изпитване. Понастоящем дългосрочните данни от режима с прием на абакавир веднъж дневно (над 48 седмици) са ограничени.

- *Лекувани възрастни*

В изпитване CAL30001, 182 лекувани пациенти с вирусологичен неуспех са рандомизирани да получават в продължение на 48 седмици комбинация фиксирана доза абакавир/ламивудин веднъж дневно или 300 mg абакавир два пъти дневно и 300 mg ламивудин веднъж дневно, и при двата случая в комбинация с тенофовир и протеазен инхибитор (PI) или ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (NNRTI). Резултатите показват съпоставимост на лечението (non-inferior) при групата на комбинацията фиксирана доза с групата на абакавир два пъти дневно. Това заключение се основава на установеното сходно намаление на HIV-1 RNA, измерено посредством средната площ под кривата минус основната линия (AAUCMB, -1,65 log₁₀ копия/ml срещу -1,83 log₁₀ копия/ml съответно, 95 % CI -0,13, 0,38). Във всяка група (ITT популация) са установени и подобни процентни дялове с HIV-1 RNA < 50 копия/ml (50 % срещу 47 %) и < 400 копия/ml (54 % срещу 57 %). Обаче, тъй като в това изпитване са били включени само умерено лекувани пациенти с непропорционалност на базовото вирусно натоварване и прекъсвания на лечението между двете рамена, тези резултати трябва да се интерпретират внимателно.

В изпитване ESS30008, 260 пациенти с вирусологична супресия при първоначален терапевтичен режим 300 mg абакавир и 150 mg ламивудин, два пъти дневно и протеазен инхибитор или ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза, са рандомизирани да

продължат този режим или да превключат на лечение с комбинация фиксирана доза абакавир/ламивудин и PI или NNRTI за 48 седмици. Резултатите показват, че групата на комбинация фиксирана доза абакавир/ламивудин е с подобен вирусологичен изход (non-inferior), сравнена с групата на абакавир и ламивудин. Това заключение се основава на процентните дялове на лицата с HIV-1 RNA < 50 копия/ml (90 % и 85 % съответно, 95 % CI: -2,7; 13,5).

Допълнителна информация

Все още не е напълно оценена ефикасността и безопасността на комбинации на Ziagen и други противовирусни продукти (особено комбинациите с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза).

Абасавир преминава в ликвора (вж. точка 5.2) и понижава нивата на HIV-1 RNA в ликвора. При пациенти със СПИН-свързан деменционен комплекс приемът на абакавир не води до промени в невропсихичното състояние.

Педиатрична популация

Направено е рандомизирано сравнение на режим, включващ приложение веднъж дневно спрямо приложение два пъти дневно на абакавир и ламивудин в рандомизирано, многоцентрово, контролирано проучване при HIV-инфектирани педиатрични пациенти. 1 206 педиатрични пациенти на възраст от 3 месеца до 17 години са включени в изпитване ARROW (COL105677) и са приемали доза в съответствие с препоръките за дозиране в групите по телесно тегло в указанията за лечение на Световната Здравна Организация (Антиретровирусна терапия на HIV инфекция при кърмачета и деца, 2006 (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006)). След 36 седмичен режим, включващ приложение на абакавир и ламивудин два пъти дневно, 669 избрани участници са рандомизирани да продължат с приложение два пъти дневно или да преминат на приложение веднъж дневно на абакавир и ламивудин за най-малко 96 седмици. Трябва да се отбележи, че при това проучване липсват клинични данни за деца под една година. Резултатите са обобщени в таблицата по-долу:

Вирусологичен отговор въз основа на плазмена HIV-1 РНК по-малко от 80 копия/ml на 48-ма седмица и 96-та седмица при рандомизиране веднъж дневно спрямо два пъти дневно абакавир + ламивудин в ARROW (обсервационен анализ)

	Два пъти дневно N (%)	Веднъж дневно N (%)
Седмица 0 (След ≥36 седмици лечение)		
Плазмена HIV-1 РНК <80 c/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Разлика в риска (веднъж дневно-два пъти дневно)	-4,8% (95% CI -11,5% до +1,9%), p=0,16	
Седмица 48		
Плазмена HIV-1 РНК <80 c/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Разлика в риска (веднъж дневно-два пъти дневно)	-1,6% (95% CI -8,4% до +5,2%), p=0,65	
Седмица 96		
Плазмена HIV-1 РНК <80 c/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Разлика в риска (веднъж дневно-два пъти дневно)	-2,3% (95% CI -9,3% до +4,7%), p=0,52	

Групата, приемаща абакавир + ламивудин веднъж дневно, показва неинфериорност спрямо групата на двукратен дневен прием според предварително определената граница за неинфериорност -12% за първичната крайна точка от <80 c/ml на 48-ма седмица, както и на 96-та седмица (вторична крайна точка) и всички други изпитвани прагове (<200c/ml, <400c/ml, <1 000c/ml), които попадат в границата на неинфериорност. Подгрупов анализ, изследващ хетерогенност на еднократен спрямо двукратен дневен прием не показва значим ефект на пола, възрастта или вирусното натоварване при рандомизирането. Заключениеята подкрепят неинфериорност, независимо от метода на анализ.

В отделно проучване, сравняващо незаслепени комбинации на нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI) (със или без заслепен нелфинавир) при деца, по-голям процент, лекувани с абакавир и ламивудин (71%) или абакавир и зидовудин (60%), са имали HIV-1 РНК ≤ 400 копия/ml на 48-ма седмица в сравнение с тези, лекувани с ламивудин и зидовудин (47%) [$p=0,09$, ITT анализ]. Също така, по-голям процент от децата, лекувани с комбинации, съдържащи абакавир, са имали HIV-1 РНК ≤ 50 копия/ml на 48-ма седмица (53%, 42% и съответно 28%, $p=0,07$).

Във фармакокинетично проучване (PENTA 15), при четири вирусологично контролирани участници на възраст под 12 месеца, схемата на прилагане на абакавир плюс ламивудин перорален разтвор е променена от два пъти дневно на веднъж дневно. Трима участници са имали неустановимо вирусно натоварване, а един е имал плазмена HIV-РНК 900 копия/ml на 48-ма седмица. При тези участници не са наблюдавани проблеми, свързани с безопасността.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорален прием абакавир се резорбира бързо и в голяма степен. Абсолютната бионаличност на абакавир при възрастни е около 83 %. След перорален прием средното време за достигане на максимални серумни концентрации (t_{max}) за таблетките е около 1,5 часа, а за разтвора е около 1,0 час.

Стойностите на AUC за таблетки и разтвор абакавир са еднакви. При прием на терапевтични дози от 300 mg два пъти дневно, средните (CV) C_{max} и C_{min} в стационарно състояние на абакавир в плазмата е приблизително 3,00 $\mu\text{g/ml}$ (30 %) и 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (99 %), съответно. Средната (CV) стойност за AUC при интервал между приемите 12 часа е 6,02 $\mu\text{g.h/ml}$ (29 %), отговаряща на дневна AUC около 12 $\mu\text{g.h/ml}$. C_{max} за пероралния разтвор абакавир е малко по-висока от C_{max} за таблетките. След прием на 600 mg абакавир под формата на таблетки установената средна (CV) C_{max} на абакавир е приблизително 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28 %), а средната (CV) стойност за AUC $_{\infty}$ е 11,95 $\mu\text{g.h/ml}$ (21 %).

Приемът на храна забавя резорбцията и понижава C_{max} , но не влияе на общата плазмена концентрация (AUC). По тази причина абакавир може да се приема по време на или извън хранене.

Разпределение

След интравенозно приложение приблизителният обем на разпределение е около 0,8 l/kg. Това показва, че абакавир навлиза свободно в тъканите.

При HIV инфектирани пациенти се установява добро проникване на абакавир в ликвора. Съотношението между концентрациите му в ликвора и AUC е между 30 и 44 %. При прием на доза от 600 mg два пъти дневно се наблюдават върхови концентрации 9 пъти по-големи от IC₅₀ за абакавир, т.е. 0,08 $\mu\text{g/ml}$ или 0,26 μM .

При условия *in vitro* е изследвано свързването на лекарството с плазмените протеини.

Резултатите показват слабо до средно (~ 49 %) свързване при лечение с терапевтични дози. По тази причина не се очакват конкурентни взаимоотношения за мястото на свързване с плазмените протеини.

Биотрансформация

Абакавир се метаболизира основно в черния дроб. Около 2 % от приетата доза се екскретира през бъбреците непроменена. Основните пътища на метаболизъм са с участието на алкохолдехидрогеназата и чрез глюкуронизиране. Около 66 % от приетата доза се екскретира през бъбреците под формата на 5`-карбоксилова киселина и 5`-глюкуронид.

Елиминиране

Средното време на полуживот за абакавир е около 1,5 часа. Не се установява значимо кумулиране след многократен перорален прием на 300 mg абакавир два пъти дневно. Елиминирането на абакавир става главно чрез метаболизиране в черния дроб и последващо екскретиране основно през бъбреците. Около 83 % от приетата доза абакавир се екскретира с урината без промяна и под формата на метаболити. Останалото количество се отделя с фецеса.

Вътреклетъчна фармакокинетика

В едно проучване с участие на 20 пациенти с HIV инфекция, приемали 300 mg абакавир два пъти дневно, като само една доза от 300 mg абакавир е приемана преди 24-часовия период на анализа, установеният среден геометричен терминален карбовир-ТФ вътреклетъчен полуживот в стационарно състояние е 20,6 часа. Средният геометричен плазмен полуживот на абакавир, установен в това изпитване е 2,6 h. В кръстосано проучване при 27 пациенти с HIV инфекция, вътреклетъчните карбовир-ТФ експозиции са били по-високи при схема 600 mg абакавир веднъж дневно ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max24,ss} + 99\%$ и $C_{trough} + 18\%$) в сравнение със схема 300 mg два пъти дневно. Като цяло тези данни подкрепят приложението на 600 mg абакавир веднъж дневно за лечение при пациенти с HIV инфекция. Допълнително ефикасността и безопасността на абакавир, приеман веднъж дневно са установени в пилотно клинично изпитване (CNA 30021- вж. точка 5.1. Клиничен опит).

Специални популации пациенти

Чернодробно увреждане

Абакавир се метаболизира главно в черния дроб. Фармакокинетиката на абакавир е проучена при пациенти с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh score 5-6), приемали единична доза от 600 mg; медианата (диапазон) на стойността на AUC е 24,1 (10,4 до 54,8) ug.h/ml. Резултатите показват, че е налице средно (90%CI) увеличение от 1,89 пъти [1,32; 2,70] на AUC на абакавир и 1,58 пъти [1,22; 2,04] на елиминационния полуживот. Не е възможно да се направи окончателна препоръка относно намаляване на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане поради значителната вариабилност на експозицията на абакавир. Абакавир не се препоръчва при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Абакавир се метаболизира главно в черния дроб като около 2 % от приетата доза се екскретира непроменена с урината. Фармакокинетиката на абакавир при пациенти с терминален стадий на бъбречно заболяване е подобна на тази при пациенти със запазена бъбречна функция. Ето защо не се препоръчва намаляване на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Въз основа на ограничения опит, Ziagen трябва да се избягва при пациенти с терминален стадий на бъбречно заболяване.

Педиатрична популация

В клинични изпитвания при деца е установено, че абакавир се резорбира бързо и в голяма степен след прием под формата на перорален разтвор и таблетки. Плазмената експозиция на абакавир е еднаква при двете лекарствени форми, когато се прилагат при еднаква доза. Деца, приемащи абакавир перорален разтвор в съответствие с препоръчителния дозов режим, достигат плазмена експозиция на абакавир, подобна на тази при възрастни. Деца, приемащи абакавир перорални таблетки в съответствие с препоръчителния дозов режим, достигат по-висока плазмена експозиция на абакавир от децата, приемащи перорален разтвор, тъй като с лекарствената форма таблетки се прилагат по-високи дози mg/kg.

Данните за безопасността от приложението на Ziagen при кърмачета под три месеца са недостатъчни, което не позволява да се направи препоръка за приложение на продукта при тази възрастова група. Наличните ограничени данни показват, че доза от 2 mg/kg перорален разтвор при новородени на възраст под 30 дни осигурява същите или по-високи стойности на AUC, сравнени с тези при приложение на доза 8 mg/kg перорален разтвор при по-големи деца.

Получени са фармакокинетични данни от 3 фармакокинетични проучвания (PENTA 13, PENTA 15 и ARROW PK подпроучване), включващи деца на възраст под 12 години. Данните са представени в таблицата по-долу:

Обобщени данни за плазмената AUC (0-24) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) на абакавир в стационарно състояние и статистическо сравнение на перорално приложение веднъж дневно и два пъти дневно в проучванията

Проучване	Възрастова група	Абакавир 16 mg/kg приложение веднъж дневно Средно геометрично (95% CI)	Абакавир 8 mg/kg приложение два пъти дневно Средно геометрично (95% CI)	Сравнение веднъж спрямо два пъти дневно GLS Средно отношение (90% CI)
ARROW PK Подпроучване Част 1	3 до 12 години (N=36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89, 1,08)
PENTA 13	2 до 12 години (N=14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	3 до 36 месеца (N=18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

В проучването PENTA 15 средната геометрична плазмена AUC(0-24) (95% CI) на абакавир на четирима участници на възраст под 12 месеца, които са преминали от режим на приложение два пъти дневно на режим на приложение веднъж дневно (вж. точка 5.1), е 15,9 (8,86; 28,5) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ при приложение веднъж дневно и 12,7 (6,52; 24,6) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ при приложение два пъти дневно.

Старческа възраст

Не е изследвана фармакокинетиката на абакавир при пациенти над 65 години.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не се установява мутагенност на абакавир при бактерии. Мутагенна активност се наблюдава в условия *in vitro* при изследване на човешки лимфоцитни култури за поява на хромозомни аберации и при миши лимфомни клетки, както и при микронуклеарен тест *in vivo*. Подобна

активност се наблюдава и при други нуклеозидни аналози. Резултатите показват, че при високи концентрации абакавир притежава слаб мутагенен потенциал върху хромозомите в условия *in vitro* и *in vivo*.

Направени са изследвания за канцерогенност на абакавир, приложен перорално при мишки и плъхове. Резултатите показват нарастване на честотата на злокачествените и доброкачествените тумори. Наблюдавани са злокачествени тумори на препуциалните жлези при мъжките и на клиторните жлези при женските индивиди от двата вида, на щитовидната жлеза при мъжките плъхове и на черния дроб, пикочния мехур, лимфните възли и подкожието при женските плъхове.

Повечето от тези тумори са наблюдавани при най-високата доза на абакавир от 330 mg/kg/24 h при мишки и от 600 mg/kg/24 h при плъхове. Изключение е туморът на препуциалните жлези при мишки, чието развитие е наблюдавано при доза от 110 mg/kg. Системната експозиция без канцерогенен ефект при мишки и плъхове е 3 и 7 пъти по-голяма от системната експозиция при хора по време на терапията. Докато не се установи дали абакавир има канцерогенен потенциал при хора, данните по-горе предполагат, че при хората потенциалната клинична полза превишава канцерогенния риск.

В предклинични токсикологични изследвания е установено, че абакавир води до хепатомегалия при плъхове и маймуни. Клиничната значимост на това не е установена. Няма клинични доказателства, че абакавир е хепатотоксичен. При човека не е установено индуциране на собствения метаболизъм, както и на този за други продукти, метаболизирани в черния дроб, причинено от абакавир.

Лекостепенна миокардна дегенерация е била установена при мишки и плъхове след приложение на абакавир в продължение на две години. Системната експозиция е била 7 до 24 пъти по-голяма от очакваната системна експозиция при хора. Клиничното значение на тези резултати не е установено.

При проведени репродуктивни изследвания се доказва токсичност върху ембриона и фетуса при плъхове, докато при зайци такава липсва. Промените се изразяват в ниско тегло при раждане, едем на фетуса, множествени скелетни аномалии/малформации, ранна интраутеринна смърт и забавен родилен процес. Поради тази ембрио-фетална токсичност не могат да се направят изводи за тератогенния потенциал на абакавир.

Проведено изследване не установява влияние на абакавир върху фертилитета на женските и мъжките плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сорбитол 70 % (E420)

Захарин натрий

Натриев цитрат

Безводна лимонена киселина

Метилпарахидроксибензоат (E218)

Пропилпарахидроксибензоат (E216)

Пропиленгликол (E1520)

Малтодекстрин

Млечна киселина

Глицерил триацетат

Изкуствени овкусители ягода и банан

Пречистена вода

Натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина за корекция на рН.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

След първото отваряне на опаковката: 2 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25 °С.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ziagen перорален разтвор се доставя в бутилки от полиетилен с висока плътност с капачка, защитена от отваряне от деца. Всяка бутилка съдържа 240 ml перорален разтвор.

Опаковката съдържа също полиетиленов адаптор за спринцовка и спринцовка от 10 ml за перорално дозиране, съставена от полипропиленов резервоар (градуиран в ml) и полиетиленово бутало.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Осигурени са спринцовка за перорално прилагане и пластмасов адаптор за точно измерване на предписаната доза перорален разтвор. Адапторът се поставя в гърлото на бутилката и спринцовката се прикрепя за него. Бутилката се обръща и се изтегля точният обем разтвор. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/112/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 8 юли 1999 г.
Дата на последно подновяване: 21 март 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производител(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Филмирани таблетки

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

Перорален разтвор

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж Приложение I: Кратка характеристика на продукта, 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Когато подаването на периодичен актуализиран доклад за безопасност и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА - ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ziagen 300 mg филмирани таблетки
абакавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 300 mg абакавир (под формата на сулфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 филмирани таблетки с делителна черта

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Откъснете приложената Сигнална карта, тя съдържа важна информация за безопасността на лекарството

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ! Уведомете НЕЗАБАВНО Вашия лекар, ако считате че имате признаци на реакция на свръхчувствителност.

“Откъснете тук” (с прикачената Сигнална карта)

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/112/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ziagen 300 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ ВЪРХУ ФОЛИОТО НА БЛИСТЕРА С ТАБЛЕТКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ziagen 300 mg таблетки

абакавир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

ТЕКСТ НА СИГНАЛНАТА КАРТА

СТРАНА 1

ВАЖНО! – СИГНАЛНА КАРТА
ZIAGEN (абакавир) таблетки
Носете тази карта постоянно с Вас

Тъй като Ziagen съдържа абакавир, някои пациенти, които приемат Ziagen може да развият реакция на свръхчувствителност (сериозна алергична реакция), която **може да бъде животозастрашаваща**, ако продължи лечението със Ziagen. **НЕЗАБАВНО УВЕДОМЕТЕ ВАШИЯ ЛЕКАР**, за да Ви консултира дали да спрете приема на Ziagen, ако:

- 1) **получите кожен обрив ИЛИ**
- 2) **се появят един или повече симптоми от най-малко ДВЕ от следните групи**
 - треска
 - недостиг на въздух, възпалено гърло или кашлица
 - гадене или повръщане, или диария, или болка в корема
 - тежка умора или болка, или обща отпадналост.

Ако сте спрели приема на Ziagen поради проява на такава реакция **НИКОГА НЕ ТРЯБВА ДА ПРИЕМАТЕ** Ziagen или друго лекарство, съдържащо абакавир (напр. Kivexa, Trizivir или Triumeq), тъй като **в рамките на часове** може да настъпи животозастрашаващо понижаване на кръвното налягане или смърт.

(вижте обратната страна на картата)

СТРАНА 2

Трябва незабавно да се обадите на Вашия лекар, ако мислите, че развивате реакция на свръхчувствителност към Ziagen. Напишете по-долу името и телефона на Вашия лекуващ лекар.

Д-р Тел.:

Ако не може да се свържете с лекуващия лекар, незабавно потърсете друга медицинска помощ (обадете се на Бърза помощ или отидете в най-близката болница).

За получаване на обща информация за Ziagen се свържете с GlaxoSmithKline...Тел.:.....
(тук ще бъдат посочени името и телефонния номер на местната компания).

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – ПЕРОРАЛЕН РАЗТВОР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ziagen 20 mg/ml перорален разтвор
абакавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки 1 ml перорален разтвор съдържа 20 mg абакавир (под формата на сулфат)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: сорбитол (340 mg/ml, E420), метилпарахидроксибензоат (E218), пропилпарахидроксибензоат (E216) и пропиленгликол (E1520). За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

240 ml перорален разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Откъснете приложената Сигнална карта, тя съдържа важна информация за безопасността на лекарството

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ! Уведомете НЕЗАБАВНО Вашия лекар, ако считате че имате признаци на реакция на свръхчувствителност.

“Откъснете тук” (с прикачената Сигнална карта)

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25 °С.

Да се изхвърли два месеца след първото отваряне на бутилката.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/112/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарствен продукт по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ziagen 20 mg/ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА – ПЕРОРАЛЕН РАЗТВОР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ziagen 20 mg/ml перорален разтвор
абакавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки 1 ml перорален разтвор съдържа 20 mg абакавир (под формата на сулфат)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: сорбитол (340 mg/ml, E420), метилпарахидроксибензоат (E218), пропилпарахидроксибензоат (E216) и пропиленгликол (E1520). За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

240 ml перорален разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25 °C.

Да се изхвърли два месеца след първото отваряне.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/112/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарствен продукт по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ТЕКСТ НА СИГНАЛНАТА КАРТА

СТРАНА 1

ВАЖНО! – СИГНАЛНА КАРТА
ZIAGEN (абакавир) перорален разтвор
Носете тази карта постоянно с Вас

Тъй като Ziagen съдържа абакавир, някои пациенти, които приемат Ziagen може да развият реакция на свръхчувствителност (сериозна алергична реакция), която **може да бъде животозастрашаваща**, ако продължи лечението със Ziagen. **НЕЗАБАВНО УВЕДОМЕТЕ ВАШИЯ ЛЕКАР**, за да Ви консултира дали да спрете приема на Ziagen, ако:

- 1) **получите кожен обрив ИЛИ**
- 2) **се появят един или повече симптоми от най-малко ДВЕ от следните групи**
 - треска
 - недостиг на въздух, възпалено гърло или кашлица
 - гадене или повръщане, или диария, или болка в корема
 - тежка умора или болка, или обща отпадналост

Ако сте спрели приема на Ziagen поради проява на такава реакция **НИКОГА НЕ ТРЯБВА ДА ПРИЕМАТЕ** Ziagen или друго лекарство, съдържащо абакавир (напр. Kivexa, Trizivir или Trіumeq), тъй като **в рамките на часове** може да настъпи животозастрашаващо понижаване на кръвното налягане или смърт.

(вижте обратната страна на картата)

СТРАНА 2

Трябва незабавно да се обадите на Вашия лекар, ако мислите, че развивате реакция на свръхчувствителност към Ziagen. Напишете по-долу името и телефона на Вашия лекуващ лекар.

Д-р Тел:

Ако не може да се свържете с лекуващия лекар, незабавно потърсете друга медицинска помощ (обадете се на Бърза помощ или отидете в най-близката болница).

За получаване на обща информация за Ziagen се свържете сТел:..... (тук ще бъдат посочени името и телефонния номер на местната компания).

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Ziagen 300 mg филмирани таблетки абакавир (abacavir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

ВАЖНО – Реакции на свръхчувствителност

Ziagen съдържа абакавир (който също е активно вещество в лекарства като **Kivexa, Triumeq** и **Trizivir**). Някои пациенти, които приемат абакавир, може да развият **реакция на свръхчувствителност** (сериозна алергична реакция), която може да бъде животозастрашаваща, ако те продължат да приемат продукти, съдържащи абакавир.

Трябва внимателно да прочетете цялата информация в "Реакции на свръхчувствителност" в панела на точка 4.

В опаковката на Ziagen има **сигнална карта**, която да напомня на Вас и на медицинския персонал за свръхчувствителност към абакавир. **Откъснете тази карта и я носете постоянно с Вас.**

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ziagen и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ziagen
3. Как да приемате Ziagen
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ziagen
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ziagen и за какво се използва

Ziagen се използва за лечение на ХИВ (човешки имунодефицитен вирус) инфекция.

Ziagen съдържа активното вещество абакавир. Абакавир принадлежи към групата на антиретровирусните лекарства, наречени *нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ)*.

Ziagen не води до напълно излекуване на ХИВ инфекцията. Лекарството намалява количеството на вируса във Вашия организъм и го поддържа на ниско ниво. Също така увеличава броя на CD4 клетките в кръвта. CD4 клетките са вид бели кръвни клетки, които са важни за подпомагането на организма в борбата с инфекцията.

Не всеки отговаря на лечението с Ziagen по един и същи начин. Вашият лекар ще проследява ефективността от Вашето лечение.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ziagen

Не приемайте Ziagen:

ако сте **алергични (свръхчувствителни)** към абакавир (или към някое друго лекарство, съдържащо абакавир – например **Trizivir, Triumeq** или **Kivexa**) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)

Внимателно прочетете цялата информация относно реакциите на свръхчувствителност в точка 4.

Уведомете Вашия лекар, ако мислите, че това се отнася до Вас.

Обърнете специално внимание при употребата на Ziagen

При някои хора, приемащи Ziagen или друго комбинирано лечение за ХИВ, рискът от сериозни нежелани реакции е повишен. Трябва да познавате допълнителните рискови фактори:

- ако имате **умерено или тежко чернодробно заболяване**
- ако някога сте имали **чернодробно заболяване**, включително хепатит В или С
- ако сте с голямо **наднормено тегло** (особено ако сте жена)
- ако имате **тежко бъбречно заболяване**

Обсъдете с Вашия лекар, ако смятате, че някое от посочените по-горе твърдения се отнася до Вас. Може да е необходимо провеждане на допълнителни прегледи, включително и на кръвни изследвания, докато приемате лекарството. **Вижте точка 4 за повече информация.**

Реакции на свръхчувствителност към абакавир

Дори пациенти, които нямат HLA-B*5701 ген, могат все пак да развият **реакция на свръхчувствителност** (тежка алергична реакция).

Прочетете внимателно цялата информация относно реакции на свръхчувствителност в точка 4 на тази листовка.

Риск от сърдечносъдови събития

Не може да се изключи вероятността абакавир да е свързан с повишен риск от настъпване на сърдечносъдови събития.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате сърдечносъдови проблеми, пушите или имате друго заболяване, което може да увеличи риска от сърдечносъдови заболявания като например високо кръвно налягане, или диабет. Не спирайте приема на Ziagen, освен ако Вашият лекар Ви посъветва да го направите.

Внимавайте за появата на важни симптоми

Някои хора, които приемат лекарства за ХИВ инфекция, развиват други заболявания, които могат да бъдат сериозни. Трябва да познавате важните признаци и симптоми, за да следите внимателно за появата им, докато приемате Ziagen.

Прочетете информацията „Други възможни нежелани ефекти на комбинираната терапия за ХИВ“ в точка 4 на тази листовка.

Други лекарства и Ziagen

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително билкови лекарства или други лекарства, които сте си купили без рецепта. Не забравяйте да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако започнете да приемате ново лекарство, докато сте на лечение със Ziagen.

Някои лекарства взаимодействат със Ziagen

Такива лекарства са:

- **фенитоин**, който се използва за лечение на **епилепсия**

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате фенитоин. Може да се наложи Вашият лекуващ лекар да Ви проследява, докато приемате Ziagen.

- **метадон**, който се използва като **заместител на хероина**. Абакавир повишава скоростта, с която метадона се отделя от организма. Ако приемате метадон, ще бъдете проследявани за поява на симптоми на отнемане. Може да се наложи промяна на Вашата доза метадон. **Трябва да кажете на Вашия лекар**, ако приемате метадон.
- **Риоцигуат**, който се използва за лечение на **високо кръвно налягане в кръвоносните съдове** (белодробните артерии), които пренасят кръв от сърцето до белите дробове. Може да се наложи Вашият лекар да Ви намали дозата на риоцигуат, тъй като абакавир може да повиши нивата на риоцигуат в кръвта.

Бременност

Ziagen не се препоръчва за приложение по време на бременност. Ziagen и подобни лекарства могат да причинят нежелани ефекти при неродените бебета.

Ако по време на бременността сте приемали Ziagen, Вашият лекар може да назначи редовни кръвни изследвания, както и други диагностични изследвания, за да следи развитието на детето Ви. При деца, чиито майки са приемали НИОТ по време на бременността, ползата от защитата срещу ХИВ е по-голяма от риска от нежелани реакции.

Кърмене

Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата. Малко количество от съставките на Ziagen може също да премине в кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не работете с машини, освен ако се чувствате добре.

Важна информация относно някои от съставките на Ziagen таблетки.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Ziagen

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Гълтайте таблетките с малко вода. Ziagen може да се приема със или без храна.

Ако не можете да поглъщате таблетки, бихте могли да ги счупите и да ги смесите с малко количество храна или напитка, като незабавно приемете цялата доза.

Поддържайте постоянна връзка с Вашия лекар

Ziagen помага за контролиране на Вашето заболяване. Трябва да продължите да приемате лекарството всеки ден, за да не позволите на заболяването да се влоши. Все още може да развиете други инфекции или заболявания, свързани с ХИВ инфекцията.

Поддържайте контакт с Вашия лекар и не спирайте приема на Ziagen без консултация с лекаря.

Каква доза да приемате

Възрастни, юноши и деца с телесно тегло най-малко 25 kg

Обичайната доза на Ziagen е 600 mg на ден. Тази доза може да се приема под формата на една таблетка от 300 mg два пъти дневно или под формата на две таблетки от 300 mg веднъж дневно.

Деца на възраст от една година с телесно тегло под 25 kg

Дозата, която се дава зависи от телесното тегло на Вашето дете. Препоръчителната доза е:

- **Деца с тегло най-малко 20 kg и под 25 kg:** Обичайната доза Ziagen е 450 mg на ден. Тя може да се приложи като 150 mg (половин таблетка) сутрин и 300 mg (една цяла таблетка) вечер или 450 mg (една таблетка и половина) веднъж дневно, както е препоръчал Вашият лекар.
- **Деца с тегло най-малко 14 kg и под 20 kg:** Обичайната доза Ziagen е 300 mg на ден. Тя може да се приложи като 150 mg (половин таблетка) два пъти дневно или 300 mg (една цяла таблетка) веднъж дневно, както е препоръчал Вашият лекар.

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

Ziagen се предлага и като перорален разтвор (20 mg абакавир/ml) за лечение на деца над три месеца и тегло по-малко от 14 kg, или на пациенти, при които се налага намаляване на обичайната доза, или при невъзможност за приемане на таблетки.

Ако сте приели повече от необходимата доза Ziagen

Ако случайно сте приели повече от необходимата доза Ziagen, уведомете Вашия лекар или фармацевт или се обадете на Бърза помощ.

Ако сте пропуснали да приемете Ziagen

Ако пропуснете да приемете една доза от лекарството, приемете я веднага след като си спомните. След това продължете Вашето лечение както преди. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Важно е да приемате Ziagen редовно, тъй като нередовният прием на лекарството повишава вероятността за развитие на реакция на свръхчувствителност.

Ако сте спрели приема на Ziagen

Ако сте спрели приема на Ziagen поради някаква причина – особено ако мислите, че имате нежелани реакции или поради друго заболяване:

Консултирайте се с Вашия лекуващ лекар преди да възобновите приема на лекарството. Вашият лекар ще провери дали симптомите Ви са свързани с реакция на свръхчувствителност и ако реши, че са, **ще Ви каже никога повече да не приемате Ziagen или което и да е друго лекарство, съдържащо абакавир (като Triumeq, Trizivir или Kivexa).** Изключително важно е да следвате този съвет.

Ако Вашият лекар Ви посъветва да възобновите приема на Ziagen, може да се наложи да приемете първите дози на такова място, където ще можете да получите незабавна медицинска помощ, ако имате нужда от такава.

4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При лечение на ХИВ инфекция, може да е трудно да се прецени дали определен симптом е нежелана реакция от употребата на Ziagen или други лекарства, които приемате по същото време, или е проява на ХИВ болестта. **Затова е много важно да уведомявате Вашия лекар за всички промени в здравословното Ви състояние.**

Дори пациенти, които нямат ген HLA-B*5701, могат да развият **реакция на свръхчувствителност** (тежка алергична реакция), която е описана в тази листовка в раздела „Реакции на свръхчувствителност“.

Много е важно да прочетете и да разберете информацията за тази сериозна реакция.

Освен нежеланите реакции от приема на Ziagen, изброени по-долу, по време на комбинирана терапия за ХИВ могат да се развият и други заболявания. Важно е да прочетете информацията в частта „Други възможни нежелани реакции на комбинираната терапия за ХИВ“ в тази листовка.

Реакции на свръхчувствителност

Ziagen съдържа **абакавир** (което е активното вещество и в лекарствата **Trizivir, Triumeq** и **Kivexa**). Абакавир може да причини тежка алергична реакция, известна като реакция на свръхчувствителност.

Тези реакции на свръхчувствителност са наблюдавани по-често при хора, приемащи лекарства, които съдържат абакавир.

Кой получава тези реакции?

Всеки, който приема Ziagen, може да развие реакция на свръхчувствителност към абакавир, която може да бъде животозастрашаваща, ако се продължи приемът на Ziagen.

Вероятността да развие такава реакция е по-голяма, ако имате ген, наречен **HLA-B*5701** (но може да развие реакция и без да имате този ген). Преди да започнете да приемате Ziagen, трябва да Ви бъде направено изследване за този ген. **Ако знаете, че имате този ген, уведомете Вашия лекар, преди да започнете приема на Ziagen.**

В клинично проучване около 3 до 4 на всеки 100 пациенти, лекувани с абакавир, които не са имали ген HLA-B*5701, са развили реакция на свръхчувствителност.

Какви са симптомите?

Най-честите симптоми са:

- **треска** (висока температура) и **кожен обрив**

Други чести симптоми са:

- гадене, повръщане, диария, коремна (стомашна) болка, тежка умора

Други симптоми включват:

Болки в ставите или мускулите, подуване на шията, задух, възпалено гърло, кашлица, пристъпи на главоболие, възпаление на окото (конюнктивит), язви в устата, понижено кръвно налягане, изтръпване или мравучкане на ръцете или краката.

Кога се развиват тези реакции?

Реакциите на свръхчувствителност могат да се появят по всяко време, докато приемате Ziagen, но най-често се появяват през първите 6 седмици от лечението.

Ако се грижите за дете, което се лекува със Ziagen, е важно да разберете информацията за тази реакция на свръхчувствителност. Ако при детето Ви се проявят симптомите, описани по-долу, е необходимо да следвате дадените указания.

Незабавно се свържете с Вашия лекуващ лекар:

- 1** ако получите кожен обрив, **ИЛИ**
- 2** ако получите симптоми от най-малко **2** от следните групи:
 - втрисане
 - задух, възпалено гърло или кашлица
 - гадене или повръщане, диария или коремна болка
 - тежка умора или болки, или общо неразположение

Вашият лекар може да Ви препоръча да спрете приема на Ziagen.

Ако сте спрели приема на Ziagen

Ако сте спрели приема на Ziagen поради реакция на свръхчувствителност, **НИКОГА ОТНОВО не трябва да приемате Ziagen или друго лекарство, което съдържа абакавир (напр. Trizivir, Triumeq или Kivexa)**. Ако го направите, в рамките на часове може да настъпи опасно понижаване на кръвното Ви налягане, което да доведе до смърт.

Ако сте спрели приема на Ziagen поради някаква причина - особено ако мислите, че развивате нежелани реакции или защото имате друго заболяване:

Консултирайте се с Вашия лекар, преди да започнете да приемате лекарството отново.

Вашият лекар ще прецени дали симптомите се дължат на реакция на свръхчувствителност. Ако лекарят сметне, че те може да са свързани, **ще Ви каже никога повече да не приемате Ziagen или друго лекарство, съдържащо абакавир (напр. Trizivir, Triumeq или Kivexa)**. Важно е да следвате този съвет.

Понякога реакции на свръхчувствителност се развиват при хора, които отново започват прием на лекарства, съдържащи абакавир и които са имали само един симптом от сигналната карта, преди да спрат лечението.

Много рядко пациенти, които в миналото са приемали лекарства, съдържащи абакавир, без никакви симптоми на свръхчувствителност, развиват реакция на свръхчувствителност, когато започнат отново да приемат тези лекарства.

Ако Вашият лекар Ви посъветва, че може отново да започнете приема на Ziagen, може да се наложи да приемате Вашите първи дози на място, където ще имате бърз достъп до медицински грижи при нужда.

Ако сте свръхчувствителни към Ziagen, върнете всички неизползвани таблетки Ziagen за безопасно изхвърляне. Попитайте Вашия лекар или фармацевт за съвет.

Опаковката на Ziagen включва **сигнална карта**, която да напомня на Вас и на медицинския персонал за реакциите на свръхчувствителност. **Откъснете тази карта и винаги я носете с Вас.**

Чести нежелани реакции

Те могат да се наблюдават при **до 1 на 10** пациенти:

- реакция на свръхчувствителност
- гадене
- главоболие
- повръщане
- диария
- загуба на апетит
- уморяемост, липса на енергия
- треска (повишена температура)
- кожен обрив.

Редки нежелани реакции

Те могат да се наблюдават при до **1 на 1 000** пациенти:

- възпаление на панкреаса (*панкреатит*)

Много редки нежелани реакции

Те могат да се наблюдават при до **1 на 10 000** пациенти:

- кожен обрив, който може да има мехурчета и да изглежда като малки мишени (тъмно петно в центъра, заобиколено от по-светла област с тъмен пръстен около нея) (*erythema multiforme*)
- широкоразпространен обрив с мехури и белене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи (*синдром на Stevens–Johnson*), както и по-тежка форма на този обрив, при която има белене на повече от 30 % от кожата на тялото (*токсична епидермална некролиза*)
- лактатна ацидоза (повишено количество млечна киселина в кръвта)

Незабавно се свържете с лекар, ако забележите някой от тези симптоми.

Ако развиете нежелани реакции

Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции.

Други възможни нежелани реакции на комбинираната терапия за ХИВ

Комбинирана терапия, включваща Ziagen, може да доведе до развитието на други заболявания по време на лечението на ХИВ.

Симптоми на инфекция и възпаление

Стари инфекции могат да се появят отново

Хората с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) имат отслабена имунна система и при тях вероятността за развитие на сериозни инфекции (*опортюнистични инфекции*) е по-голяма. Когато започнат лечение, тези хора може да забележат, че стари, скрити инфекции се развиват отново, причинявайки признаци и симптоми на възпаление. Тези симптоми на възпаление най-вероятно се дължат на засилването на имунната система, поради което организъмът започва да се бори с инфекциите. Симптомите обикновено включват **треска** и някои от следните симптоми:

- главоболие
- болка в стомаха
- затруднено дишане

В редки случаи, тъй като имунната система се засилва, тя може да атакува здрава тъкан в организма (*автоимунни нарушения*). Симптомите на автоимунните нарушения могат да се развият много месеци след започване на приема на лекарство за лечение на ХИВ инфекция. Симптомите могат да включват:

- палпитации (ускорен или неравномерен пулс) или тремор
- хиперактивност (прекомерно безпокойство и движение)
- слабост, започваща в ръцете и краката и разпространяваща се по цялото тяло.

Ако получите симптоми на инфекция, докато приемате Ziagen:

Незабавно уведомете Вашия лекар. Не приемайте други лекарства за инфекцията, без Вашият лекар да Ви е посъветвал за това.

Може да имате проблеми с костите

При някои хора, приемащи комбинирана терапия за ХИВ се развива състояние, наречено *остеонекроза*. При това състояние част от костната тъкан умира поради намаляване на кръвоснабдяването на костта. Вероятността пациентите да развият това състояние е по-голяма:

- ако са били на комбинирана терапия за продължителен период от време
- ако приемат също противовъзпалителни лекарства, наречени кортикостероиди
- ако приемат алкохол
- ако имунната им система е много слаба
- ако са с наднормено тегло

Признаци на остеонекроза са:

- скованост на ставите
- болка (особено в бедрата, коляното или рамото)
- трудност в движенията

Ако забележите появата на някой от тези симптоми:

Уведомете Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ziagen

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ziagen

Активното вещество във всяка филмирана таблетка Ziagen с делителна черта е 300 mg абакавир (под формата на сулфат).

Другите съставки в ядрото на таблетката са микрокристална целулоза, натриев нишестен гликолат, магнезиев стеарат и колоиден безводен силициев диоксид. Покритието на таблетката съдържа триацетин, метилхидроксипропилцелулоза, титанов диоксид, полисорбат 80 и жълт железен оксид.

Как изглежда Ziagen и какво съдържа опаковката

Ziagen филмирани таблетки са гравирани с надпис 'GX 623' от двете страни. Таблетките с делителна черта са жълти, оформени като капсула, и се предлагат в блистерни опаковки, съдържащи 60 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба:

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

Производител:

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
vii.v.fi.pt@vii.vhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Листовка: информация за потребителя

Ziagen 20 mg/ml перорален разтвор абакавир (abacavir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

ВАЖНО – Реакции на свръхчувствителност

Ziagen съдържа абакавир (който също е активно вещество в лекарства като **Kivexa**, **Triumeq** и **Trizivir**). Някои пациенти, които приемат абакавир, може да развият **реакция на свръхчувствителност** (сериозна алергична реакция), която може да бъде животозастрашаваща, ако те продължат да приемат продукти, съдържащи абакавир.

Трябва внимателно да прочетете цялата информация в "Реакции на свръхчувствителност" в панела на точка 4.

В опаковката на Ziagen има **сигнална карта**, която да напомня на Вас и на медицинския персонал за свръхчувствителност към абакавир. **Откъснете тази карта и я носете постоянно с Вас.**

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ziagen и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ziagen
3. Как да приемате Ziagen
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ziagen
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ziagen и за какво се използва

Ziagen се използва за лечение на ХИВ (човешки имунодефицитен вирус) инфекция.

Ziagen съдържа активното вещество абакавир. Абакавир принадлежи към групата на антиретровирусните лекарства, наречени *нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ)*.

Ziagen не води до напълно излекуване на ХИВ инфекцията. Лекарството намалява количеството на вируса във Вашия организъм и го поддържа на ниско ниво. Също така увеличава броя на CD4 клетките в кръвта. CD4 клетките са вид бели кръвни клетки, които са важни за подпомагането на организма в борбата с инфекцията.

Не всеки отговаря на лечението с Ziagen по един и същи начин. Вашият лекар ще проследява ефективността от Вашето лечение.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ziagen

Не приемайте Ziagen:

- ако сте **алергични (свръхчувствителни)** към абакавир (или към някое друго лекарство, съдържащо абакавир – например **Triumeq, Trizivir** или **Kivexa**) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)

Внимателно прочетете цялата информация относно реакциите на свръхчувствителност в точка 4.

Уведомете Вашия лекар, ако мислите, че това се отнася до Вас.

Обърнете специално внимание при употребата на Ziagen

При някои хора, приемащи Ziagen или друго комбинирано лечение за ХИВ, рискът от сериозни нежелани реакции е повишен. Трябва да познавате допълнителните рискови фактори:

- ако имате **умерено или тежко чернодробно заболяване**
- ако някога сте имали **чернодробно заболяване**, включително хепатит В или С
- ако сте с голямо **наднормено тегло** (особено ако сте жена)
- ако имате **тежко бъбречно заболяване**

Обсъдете с Вашия лекар, ако смятате, че някое от посочените по-горе твърдения се отнася до Вас. Може да е необходимо провеждане на допълнителни прегледи, включително и на кръвни изследвания, докато приемате лекарството. **Вижте точка 4 за повече информация.**

Реакции на свръхчувствителност към абакавир

Дори пациенти, които нямат HLA-B*5701 ген, могат все пак да развият реакция на свръхчувствителност (тежка алергична реакция).

Прочетете внимателно цялата информация относно реакции на свръхчувствителност в точка 4 на тази листовка.

Риск от сърдечносъдови събития

Не може да се изключи вероятността абакавир да е свързан с повишен риск от настъпване на сърдечносъдови събития.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате сърдечносъдови проблеми, пушите или имате друго заболяване, което може да увеличи риска от сърдечносъдови заболявания като например високо кръвно налягане, или диабет. Не спирайте приема на Ziagen, освен ако Вашият лекар Ви посъветва да го направите.

Внимавайте за появата на важни симптоми

Някои хора, които приемат лекарства за ХИВ инфекция, развиват други заболявания, които могат да бъдат сериозни. Трябва да познавате важните признаци и симптоми, за да следите внимателно за появата им, докато приемате Ziagen.

Прочетете информацията „Други възможни нежелани ефекти на комбинираната терапия за ХИВ“ в точка 4 на тази листовка.

Други лекарства и Ziagen

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително билкови лекарства или други лекарства, които сте си купили без рецепта. Не забравяйте да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако започнете да приемате ново лекарство, докато сте на лечение с Ziagen.

Някои лекарства взаимодействат със Ziagen

Такива лекарства са:

- **фенитоин**, който се използва за лечение на **епилепсия**.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате фенитоин. Може да се наложи Вашият лекуващ лекар да Ви проследява, докато приемате Ziagen.

- **метадон**, който се използва като **заместител на хероина**. Абакавир повишава скоростта, с която метадона се отделя от организма. Ако приемате метадон, ще бъдете проследявани за поява на симптоми на отнемане. Може да се наложи промяна на Вашата доза метадон. **Трябва да кажете на Вашия лекар**, ако приемате метадон.
- **Риоцигуат**, който се използва за лечение на **високо кръвно налягане в кръвоносните съдове** (белодробните артерии), които пренасят кръв от сърцето до белите дробове. Може да се наложи Вашият лекар да Ви намали дозата на риоцигуат, тъй като абакавир може да повиши нивата на риоцигуат в кръвта.

Бременност

Ziagen не се препоръчва за приложение по време на бременност. Ziagen и подобните лекарства могат да причинят нежелани ефекти при неродените бебета.

Ако по време на бременността сте приемали Ziagen, Вашият лекар може да назначи редовни кръвни изследвания, както и други диагностични изследвания, за да следи развитието на детето Ви. При деца, чиито майки са приемали НИОТ по време на бременността, ползата от защитата срещу ХИВ е по-голяма от риска от нежелани реакции.

Кърмене

Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата. Малко количество от съставките на Ziagen може също да премине в кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не работете с машини, освен ако се чувствате добре.

Важна информация относно някои от съставките на Ziagen перорален разтвор

Това лекарство съдържа подсладителя сорбитол (приблизително 5 g във всяка доза от 15 ml), който може да има лек лаксативен ефект. Лекарства, съдържащи сорбитол не трябва да се приемат, ако имате наследствена непоносимост към фруктоза. Енергийната стойност на сорбитол е 2,6 kcal/g.

Ziagen перорален разтвор съдържа и консерванти (*парахидроксибензоати*), които може да причинят алергични реакции (възможно от забавен тип).

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Ziagen перорален разтвор съдържа 50 mg/ml пропиленгликол. Когато се приема съгласно препоръките за дозировката, всяка доза от 15 ml съдържа приблизително 750 mg пропиленгликол.

- Ако Вашето дете е на възраст под 5 години, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да му приложите това лекарство, и по-специално, ако на детето се прилагат други лекарства, които съдържат пропиленгликол или алкохол.
- Ако сте бременна или кърмите, не приемайте това лекарство, освен ако не е препоръчано от Вашия лекар. Докато приемате това лекарство, Вашият лекар може да Ви назначи допълнителни изследвания.

- Ако страдате от бъбречно или чернодробно заболяване, не приемайте това лекарство, освен ако не е препоръчано от Вашия лекар. Докато приемате това лекарство, Вашият лекар може да Ви назначи допълнителни изследвания.

3. Как да приемате Ziagen

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекуващ лекар или фармацевт.

Поддържайте постоянна връзка с Вашия лекар

Ziagen помага за контролиране на Вашето заболяване. Трябва да продължите да приемате лекарството всеки ден, за да не позволите на заболяването да се влоши. Все още може да развиете други инфекции или заболявания, свързани с ХИВ инфекцията.

Поддържайте контакт с Вашия лекар и не спирайте приема на Ziagen без консултация с лекаря.

Каква доза да приемате

Възрастни, юноши и деца с телесно тегло най-малко 25 kg

Обичайната доза на Ziagen е **600 mg (30 ml) на ден**. Тази доза може да се приема като 300 mg (15 ml) два пъти дневно или под формата на 600 mg (30 ml) веднъж дневно.

Деца на възраст от 3 месеца с телесно тегло под 25 kg

Дозата зависи от телесното тегло на детето. Препоръчителната доза е 8 mg/kg два пъти дневно или 16 mg/kg веднъж дневно, до максимална обща дневна доза от 600 mg.

Как да измерим дозата и да вземем лекарството

За да измерите точно дозата, използвайте спринцовката за дозиране на перорални форми, приложена към лекарството в опаковката. Когато е пълна, спринцовката съдържа 10 ml от разтвора.

1. Отстранете пластмасовата обвивка от спринцовката/адаптора.
2. **Свалете капачката на бутилката.** Поставете я на сигурно място.
3. Извадете адаптора от спринцовката.
4. Дръжте бутилката здраво. **Поставете пластмасовия адаптор в гърлото на бутилката.**
5. **Поставете спринцовката плътно в адаптора.**
6. Обърнете бутилката с дъното нагоре.
7. **Издърпайте буталото на спринцовката**, докато спринцовката се напълни с първата част от Вашата пълна доза.
8. Обърнете бутилката в нормално изправено състояние. **Отстранете спринцовката от адаптора.**
9. **Поставете спринцовката в устата си**, така че върхът на спринцовката да сочи към вътрешната страна на бузата. **Натискайте буталото бавно**, за да имате време да преглъщате. **Не натискайте твърде силно и не насочвайте струята към задната част на гърлото**, защото може да се задавите.
10. **Почиствайте добре спринцовката всеки път, след като я изпразните**
11. **Повторете стъпките от 5 до 10** по същия начин, докато приемете пълната доза.
Например, ако дозата Ви е 30 ml, трябва да приемете три спринцовки, пълни с лекарство.
12. След като вземете цялата доза, измийте добре спринцовката с чиста вода. Оставете я да изсъхне напълно, преди да я използвате отново.
13. **Затворете бутилката здраво с капачката**, като оставите адаптора на място.

Ако сте приели повече от необходимата доза Ziagen

Ако случайно сте приели повече от необходимата доза Ziagen, уведомете Вашия лекар или фармацевт или се обадете на Бърза помощ.

Ако сте пропуснали да приемете Ziagen

Ако пропуснете да приемете една доза от лекарството, приемете я веднага след като си спомните. След това продължете Вашето лечение както преди. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Важно е да приемате Ziagen редовно, тъй като нередовният прием на лекарството повишава вероятността за развитие на реакция на свръхчувствителност.

Ако сте спрели приема на Ziagen

Ако сте спрели приема на Ziagen поради някаква причина – особено ако мислите, че имате нежелани реакции или поради друго заболяване:

Консултирайте се с Вашия лекуващ лекар преди да възобновите приема на лекарството. Вашият лекар ще провери дали симптомите Ви са свързани с реакция на свръхчувствителност и ако реши, че са, **ще Ви каже никога повече да не приемате Ziagen или което и да е друго лекарство, съдържащо абакавир (като Triumeq, Trizivir или Kivexa).** Изключително важно е да следвате този съвет.

Ако Вашият лекар Ви посъветва да възобновите приема на Ziagen, може да се наложи да приемете първите дози на такова място, където ще можете да получите незабавна медицинска помощ, ако имате нужда от такава.

4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При лечение на ХИВ инфекция, може да е трудно да се прецени дали определен симптом е нежелана реакция от употребата на Ziagen или други лекарства, които приемате по същото време, или е проява на ХИВ болестта. **Затова е много важно да уведомявате Вашия лекар за всички промени в здравословното Ви състояние.**

Дори пациенти, които нямат ген HLA-B*5701, могат да развият **реакция на свръхчувствителност** (тежка алергична реакция), която е описана в тази листовка в раздела „Реакции на свръхчувствителност“.

Много е важно да прочетете и да разберете информацията за тази сериозна реакция.

Освен нежеланите реакции от приема на Ziagen, изброени по-долу, по време на комбинирана терапия за ХИВ могат да се развият и други заболявания.

Важно е да прочетете информацията в частта „Други възможни нежелани реакции на комбинираната терапия за ХИВ“ в тази листовка.

Реакции на свръхчувствителност

Ziagen съдържа **абакавир** (което е активното вещество и в лекарствата **Kivexa, Triumeq** и **Trizivir**). Абакавир може да причини тежка алергична реакция, известна като реакция на свръхчувствителност.

Тези реакции на свръхчувствителност са наблюдавани по-често при хора, приемащи лекарства, които съдържат абакавир.

Кой получава тези реакции?

Всеки, който приема Ziagen, може да развие реакция на свръхчувствителност към абакавир, която може да бъде животозастрашаваща, ако се продължи приемът на Ziagen.

Вероятността да развиете такава реакция е по-голяма, ако имате ген, наречен **HLA-B*5701** (обаче може да развиете реакция и без да имате този ген). Преди да започнете да приемате Ziagen, трябва да Ви бъде направено изследване за този ген. **Ако знаете, че имате този ген, уведомете Вашия лекар, преди да започнете приема на Ziagen.**

В клинично проучване около 3 до 4 на всеки 100 пациенти, лекувани с абакавир, които не са имали ген HLA-B*5701, са развили реакция на свръхчувствителност.

Какви са симптомите?

Най-честите симптоми са:

- **треска** (висока температура) и **кожен обрив**

Други чести симптоми са:

- гадене, повръщане, диария, коремна (стомашна) болка, тежка умора

Други симптоми включват:

Болки в ставите или мускулите, подуване на шията, задух, възпалено гърло, кашлица, пристъпи на главоболие, възпаление на окото (конюнктивит), язви в устата, понижено кръвно налягане, изтръпване или мравучкане на ръцете или краката.

Кога се развиват тези реакции?

Реакциите на свръхчувствителност могат да се появят по всяко време, докато приемате Ziagen, но най-често се появяват през първите 6 седмици от лечението.

Ако се грижите за дете, което се лекува със Ziagen, е важно да разберете информацията за тази реакция на свръхчувствителност. Ако при детето Ви се проявят симптомите, описани по-долу, е необходимо да следвате дадените указания.

Незабавно се свържете с Вашия лекуващ лекар:

- 1** ако получите **кожен обрив, ИЛИ**
- 2** ако получите симптоми от най-малко **2** от следните групи:
 - втрисане
 - задух, възпалено гърло или кашлица
 - гадене или повръщане, диария или коремна болка
 - тежка умора или болки, или общо неразположение

Вашият лекар може да Ви препоръча да спрете приема на Ziagen.

Ако сте спрели приема на Ziagen

Ако сте спрели приема на Ziagen поради реакция на свръхчувствителност, **НИКОГА ОТНОВО не трябва да приемате Ziagen или друго лекарство, което съдържа абакавир (напр. Trizivir, Triumeq или Kivexa).** Ако го направите, в рамките на часове може да настъпи опасно понижаване на кръвното Ви налягане, което да доведе до смърт.

Ако сте спрели приема на Ziagen поради някаква причина - особено ако мислите, че развивате нежелани реакции или друго заболяване:

Консултирайте се с Вашия лекар, преди да започнете да приемате лекарството отново.

Вашият лекар ще прецени дали симптомите се дължат на реакция на свръхчувствителност. Ако лекарят сметне, че те може да са свързани, **ще Ви каже никога повече да не приемате Ziagen**

или друго лекарство, съдържащо абакавир (напр. Trizivir, Triumeq или Kivexa). Важно е да следвате този съвет.

Понякога реакции на свръхчувствителност се развиват при хора, които отново започват прием на лекарства, съдържащи абакавир и които са имали само един симптом от сигналната карта, преди да спрат лечението.

Много рядко пациенти, които в миналото са приемали лекарства, съдържащи абакавир, без никакви симптоми на свръхчувствителност, развиват реакция на свръхчувствителност, когато започнат отново да приемат тези лекарства.

Ако Вашият лекар Ви посъветва, че може отново да започнете приема на Ziagen, може да се наложи да приемате Вашите първи дози на място, където ще имате бърз достъп до медицински грижи при нужда.

Ако сте свръхчувствителни към Ziagen, върнете цялото неизползвано количество Ziagen перорален разтвор за безопасно изхвърляне. Попитайте Вашия лекар или фармацевт за съвет.

Опаковката на Ziagen включва **сигнална карта**, която да напомня на Вас и на медицинския персонал за реакциите на свръхчувствителност. **Откъснете тази карта и винаги я носете с Вас.**

Чести нежелани реакции

Те могат да се наблюдават при до **1 на 10** пациенти:

- реакция на свръхчувствителност
- гадене
- главоболие
- повръщане
- диария
- загуба на апетит
- уморяемост, липса на енергия
- треска (повишена температура)
- кожен обрив.

Редки нежелани реакции

Те могат да се наблюдават при до **1 на 1 000** пациенти:

- възпаление на панкреаса (*панкреатит*)

Много редки нежелани реакции

Те могат да се наблюдават при до **1 на 10 000** пациенти:

- кожен обрив, който може да има мехурчета и да изглежда като малки мишени (тъмно петно в центъра, заобиколено от по-светла област с тъмен пръстен около нея) (*erythema multiforme*)
- широкоразпространен обрив с мехури и белене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи (*синдром на Stevens–Johnson*), както и по-тежка форма на този обрив, при която има белене на повече от 30 % от кожата на тялото (*токсична епидермална некролиза*).
- лактатна ацидоза (повишено количество млечна киселина в кръвта)

Незабавно се свържете с лекар, ако забележите някой от тези симптоми.

Ако развиете нежелани реакции

Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции.

Други възможни нежелани реакции на комбинираната терапия за ХИВ

Комбинирана терапия, включваща Ziagen, може да доведе до развитието на други заболявания по време на лечението на ХИВ.

Симптоми на инфекция и възпаление

Стари инфекции могат да се появят отново

Хората с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) имат отслабена имунна система и при тях вероятността за развитие на сериозни инфекции (опортюнистични инфекции) е по-голяма. Когато започнат лечение, тези хора може да забележат, че стари, скрити инфекции се развиват отново, причинявайки признаци и симптоми на възпаление. Тези симптоми на възпаление най-вероятно се дължат на засилването на имунната система, поради което организъмът започва да се бори с инфекциите. Симптомите обикновено включват **треска** и някои от следните симптоми:

- главоболие
- болка в стомаха
- затруднено дишане

В редки случаи, тъй като имунната система се засилва, тя може да атакува здрава тъкан в организма (*автоимунни нарушения*). Симптомите на автоимунните нарушения могат да се развият много месеци след започване на приема на лекарство за лечение на ХИВ инфекция. Симптомите могат да включват:

- палпитации (ускорен или неравномерен пулс) или тремор
- хиперактивност (прекомерно безпокойство и движение)
- слабост, започваща в ръцете и краката и разпространяваща се по цялото тяло.

Ако получите симптоми на инфекция, докато приемате Ziagen:

Незабавно уведомете Вашия лекар. Не приемайте други лекарства за инфекцията, без Вашият лекар да Ви е посъветвал за това.

Може да имате проблеми с костите

При някои хора, приемащи комбинирана терапия за ХИВ се развива състояние, наречено *остеонекроза*. При това състояние част от костната тъкан умира поради намаляване на кръвоснабдяването на костта. Вероятността пациентите да развият това състояние е по-голяма:

- ако са били на комбинирана терапия за продължителен период от време
- ако приемат също противовъзпалителни лекарства, наречени кортикостероиди
- ако приемат алкохол
- ако имунната им система е много слаба
- ако са с наднормено тегло

Признаци на остеонекроза са:

- скованост на ставите
- болка (особено в бедрата, коляното или рамото)
- трудност в движенията

Ако забележите появата на някой от тези симптоми:

Уведомете Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в**

Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ziagen

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25 °С.

Изхвърлете пероралния разтвор два месеца след първото отваряне на бутилката.

Не изхвърляте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ziagen

Активното вещество в Ziagen перорален разтвор е 20 mg абакавир (под формата на сулфат) във всеки милилитър разтвор.

Другите съставки са сорбитол 70 % (E420), захарин натрий, натриев цитрат, безводна лимонена киселина, метилпарахидроксибензоат (E218), пропилпарахидроксибензоат (E216), пропиленгликол (E1520), малтодекстрин, млечна киселина, глицерил триацетат, изкуствени овкусители ягода и банан, пречистена вода, натриев хидроксид и/или солна киселина за коригиране на рН.

Как изглежда Ziagen и какво съдържа опаковката

Ziagen перорален разтвор е бистър до жълтеникав на цвят, който с течение на времето може да стане кафяв, с вкус на ягода/банан. Доставя се в картонени кутии, съдържащи бяла полиетиленова бутилка с капачка, защитена от деца. Всяка бутилка съдържа 240 ml (20 mg абакавир/ml) разтвор. В опаковката е включена и 10 ml спринцовка за перорално дозиране и пластмасов адаптор за бутилката.

Притежател на разрешението за употреба: ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Нидерландия

Производител: ViiV Healthcare Trading Services UK Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

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

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>