

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ziagen, 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg abakaviiri (sulfaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tabletid).

Poolitusjoonega kollased kaksikkumerad kapslikujulised tabletid, mille mõlemale küljele on pressitud „GX 623“.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Retroviiruste vastane kombineeritud ravi inimese immuunpuudulikkuse viirusest (HIV) tingitud infektsiooni korral täiskasvanutel, noorukitel ja lastel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Ziagen'i soodne toime on peamiselt tõestatud uuringutes, kus osalesid varem ravi mittesaanud täiskasvanud patsiendid, kes said abakaviiri kaks korda päevas osana kombinatsioonravist (vt lõik 5.1).

Enne abakaviiriga ravi alustamist tuleb igal HIV-infektsiooniga patsiendil sõltumata rassilisest päritolust määrata HLA-B*5701 alleeli kandlus (vt lõik 4.4). Abakaviiri ei tohi kasutada patsientidel, kes teadaolevalt kannavad HLA-B*5701 alleeli.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab määrama arst, kes on spetsialiseerunud HIV-infektsiooni ravimisele.

Ziagen'i võib manustada koos toiduga või ilma.

Et tagada kogu annuse manustamine, tuleb tablett (tabletid) ideaaljuhul neelata ilma purustamata.

Ziagen on saadaval ka suukaudse lahuseks üle kolme kuu vanuste ja alla 14 kg kehakaaluga laste ning patsientide jaoks, kellele tabletid on sobimatud.

Teise võimalusena võib patsientide puhul, kes ei ole võimelised tablette neelama, tableti (tabletid) purustada ja lisada väikesele kogusele pooltahkele toidule või vedelikule ning kohe sisse võtta (vt lõik 5.2).

Täiskasvanud, noorukid ja lapsed (kehakaaluga vähemalt 25 kg):

Ziagen'i soovitatav annus on 600 mg ööpäevas. Selle võib manustada 300 mg-na (üks tablett) kaks korda päevas või 600 mg-na (kaks tabletti) üks kord päevas (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Lapsed (kehakaaluga alla 25 kg):

Ziagen'i tablettide puhul soovitatakse annustamist kehakaalu järgi.

Lapsed kehakaaluga ≥ 20 kg kuni < 25 kg: soovitatav annus on 450 mg ööpäevas. Selle võib manustada 150 mg-na (pool tabletti) hommikul ja 300 mg-na (üks terve tablett) õhtul või 450 mg-na (poolteist tabletti) üks kord ööpäevas.

Lapsed kehakaaluga 14 kuni < 20 kg: soovitatav annus on 300 mg ööpäevas. Selle võib manustada 150 mg-na (pool tabletti) kaks korda päevas või 300 mg-na (üks terve tablett) üks kord päevas.

Alla 3 kuu vanused lapsed: ravimi kasutamise kliiniline kogemus alla kolme kuu vanustel lastel on piiratud ja ebapiisav, et anda spetsiifilisi soovitusi annustamise kohta (vt lõik 5.2).

Patsiendid, kes lähevad ravimi kaks korda ööpäevas manustamiselt üle ravimi üks kord ööpäevas manustamisele, peavad soovitatud üks kord ööpäevas manustatava annuse (nagu eespool kirjeldatud) võtma ligikaudu 12 tundi pärast viimast kaks korda ööpäevas manustatud annust ja seejärel jätkama soovitatud üks kord ööpäevas manustatava annuse (nagu eespool kirjeldatud) võtmist ligikaudu iga 24 tunni järel. Patsiendid, kes lähevad tagasi ravimi manustamisele kaks korda ööpäevas, peavad võtma soovitatud kaks korda ööpäevas manustatava annuse ligikaudu 24 tundi pärast viimast üks kord ööpäevas manustatud annust.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni häiretega patsientidel ei ole vaja Ziagen'i annust muuta. Ziagen'i kasutamine ei ole soovitatav lõpp-stadiumis neeruhaiguse korral (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Abakaviir metaboliseerub peamiselt maksas. Kerge maksakahjustusega patsientide kohta ei saa kindlaid annustamissoovitusi anda (Child-Pugh skoor 5...6). Mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientide kohta kliinilised andmed puuduvad ja seetõttu soovitatakse abakaviiri kasutada ainult hädavajadusel (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Kui abakaviiri kasutatakse kerge maksakahjustusega patsientidel, siis on vajalik hoolikas jälgimine ja tuleks kontrollida ka abakaviiri taset plasmas (vt lõik 5.2).

Eakad

Käesoleval hetkel puuduvad andmed ravimi farmakokineetika kohta üle 65-aastastel patsientidel.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus abakaviiri või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes. Vt lõigud 4.4 ja 4.8.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkusreaktsioonid (vt ka lõik 4.8)

Abakaviiriga on seotud risk ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks (vt lõik 4.8), mida iseloomustavad palavik ja/või lööve koos muude sümptomitega, mis viitavad paljude organite haaratusele. Abakaviiri kasutamisel on kirjeldatud ülitundlikkusreaktsioone, millest mõned on olnud eluohtlikud ja harvadel juhtudel lõppenud surmaga, kui puudub asjakohane ravi.

Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni tekkerisk on kõrge patsientidel, kellel on kindlaks tehtud HLA-B*5701 alleeli kandlus. Siiski on abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioone väiksema sagedusega esinenud ka patsientidel, kes ei ole selle alleeli kandjad.

Seetõttu tuleb kinni pidada järgnevast:

- Enne ravi alustamist tuleb alati dokumenteerida HLA-B*5701 alleeli staatus.
- Ravi Ziagen'iga ei tohi kunagi alustada patsientidel, kellel on kindlaks tehtud HLA-B*5701 alleeli kandlus, ega ilma HLA-B*5701 alleelita patsientidel, kellel tekkis eelneva abakaviiri sisaldava raviskeemi (nt Kivexa, Trizivir, Triumeq) kasutamisel abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni kahtlus.
- Ülitundlikkusreaktsiooni kahtluse korral tuleb isegi HLA-B*5701 alleeli puudumisel **ravi Ziagen'iga viivitamatult lõpetada**. Kui pärast ülitundlikkuse ilmnemist viibib Ziagen-ravi lõpetamine, võib tekkida eluohtlik reaktsioon.
- Pärast Ziagen-ravi lõpetamist ülitundlikkusreaktsiooni kahtluse tõttu ei tohi **Ziagen'i ega ühegi teise abakaviiri sisaldava ravimi** (nt Kivexa, Trizivir, Triumeq) **kasutamist kunagi uuesti alustada**.
- Abakaviiri sisaldavate preparaatide uuesti kasutusele võtmine pärast kahtlustatud abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni viib sümptomite kohese taastekkeni tundide jooksul. Korduvad sümptomid on tavaliselt raskemad kui esialgsed ning võivad hõlmata eluohtlikku vererõhu langust ja surma.
- Vältimaks abakaviiri uuesti kasutamist patsientide poolt, kellel on esinenud ülitundlikkusreaktsiooni kahtlus, tuleb neid juhendada, et nad viskaksid ära allesjäänud Ziagen'i tabletid.

Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni kliiniline kirjeldus

Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni on põhjalikult iseloomustatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt. Sümptomid ilmnemise tavaliselt esimese kuue nädala jooksul (aja mediaan sümptomite tekkeni 11 päeva) pärast abakaviiriravi alustamist, **kuigi need reaktsioonid võivad tekkida mis tahes ajal ravi jooksul**.

Peaaegu kõikide abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioonide puhul tekib palavik ja/või lööve. Lõigus 4.8 (valitud kõrvaltoimete kirjeldus) on üksikasjalikult kirjeldatud muid nähtusid ja sümptomeid, mida on täheldatud osana abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioonist, sealhulgas respiratoorseid ja seedetrakti sümptomeid. Need sümptomid **võivad viia ülitundlikkusreaktsiooni asemel respiratoorse haiguse (pneumoonia, bronhiit, farüngiit) või gastroenteriidi valediagnoosini**.

Ülitundlikkusreaktsiooniga seotud sümptomid süvenevad ravi jätkumisel ja võivad olla eluohtlikud. Need sümptomid taanduvad enamasti pärast abakaviiri ärajätmist.

Harva on patsientidel, kes on ravi abakaviiriga lõpetanud muudel põhjustel kui ülitundlikkusreaktsiooni sümptomite tõttu, samuti tekkinud eluohtlikud reaktsioonid tundide jooksul pärast abakaviirravi taasalustamist (vt lõik 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“). Abakaviirravi taasalustamine peab nendel patsientidel toimuma tingimustes, kus arstiabi on kergesti kättesaadav.

Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast *in utero* kokkupuudet

Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogide toime mitokondriaalsele funktsioonile võib olla erineva ulatusega, kõige märkimisväärsem on see stavudiini, didanosini ja zidovudiini korral. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku *in utero* ja/või postnataalselt, valdavalt zidovudiini sisaldavate raviskeemide kasutamise korral. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on muutused verepildis (aneemia, neutropeenia) ja metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Need toimed olid sageli mööduvad. Harva on teatatud hilise tekkega närvisüsteemi häiretest (hüpertoonia, krampid, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired olid mööduvad või püsivad. Neid leide tuleb hinnata kõigil lastel, kes puutuvad kokku nukleosiidi ja nukleotiidi analoogidega *in utero* ja kellel esinevad tundmatu etioloogiaga rasked kliinilised leiud, eriti neuroloogilised leiud. Need leiud ei mõjuta retroviirusevastase ravi kasutamise riiklikke soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV-i vertikaalset ülekannet.

Kehakaal ja metaboolsed parameetrid

Retroviirusevastase ravi ajal võivad tekkida kehakaalu tõus ning vere lipiidide ja glükoosisisalduse suurenemine. Need muutused võivad olla osa haiguse kontrollimisest ja elustiilist. Lipiidide puhul on mõned tõendid ravi toimest, kuid kehakaalu tõusu kohta ei ole kindlaid tõendeid ühegi konkreetse ravi korral. Vere lipiidide ja glükoosisisalduse jälgimiseks viidatakse kehtestatud HIV-i ravijuhenditele. Lipiidide ainevahetushäireid tuleb ravida kliinilise vajaduse järgi.

Pankreatiit

Kirjeldatud on pankreatiidi teket, kuid selle põhjuslik seos abakaviirraviga ei ole teada.

Kolmikravi nukleosiididega

Kui viiruse hulk veres on suur (>100 000 koopiat/ml), tuleb kaaluda abakaviiri, lamivudiini ja zidovudiini kombineeritud preparaadi kasutamist (vt lõik 5.1).

Kirjeldatud on viroloogilise ravivastuse puudumise ja resistentsuse tekke suurt esinemissagedust varajases staadiumis, kui abakaviiri kombineeriti tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ja lamivudiiniga üks kord päevas manustatava raviskeemina.

Maksahaigus

Tõsiste maksahaigustega patsientidel ei ole Ziagen'i ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud. Ziagen'i ei ole soovitatav kasutada mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Eelneva maksa düsfunktsiooniga, sealhulgas kroonilise aktiivse hepatiidiga patsientidel esineb retroviirusevastase kombinatsioonravi ajal sagedamini maksa funktsioonihäireid ja neid patsiente tuleb jälgida standardse praktika kohaselt. Kui taolistel patsientidel esinevad maksahaiguse süvenemise ilmingud, tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

Kroonilise B- või C-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga patsiendid

Kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, kes saavad retroviirustevastast kombinatsioonravi, on suurem risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksaga seotud kõrvaltoimete tekkeks. Kui patsiendid saavad B- või C-hepatiidi tõttu samaaegselt viirusevastast ravi, juhenduge ühtlasi nende ravimpreparaatide kohta käivast informatsioonist.

Neeruhaigus

Ziagen'it ei tohi manustada lõpp-staadiumis neeruhaigusega patsientidele (vt lõik 5.2).

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis carinii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on kirjeldatud ka autoimmuunseid häireid (näiteks Gravesi tõbe ja autoimmuunset hepatiiti); kuid kirjeldatud aeg häirete avaldumiseni on varieeruvam ja need võib ilmnedu mitu kuud pärast ravi alustamist.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusevastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

Oportunistlikud infektsioonid

Ziagen'it või muud retroviiruste vastast ravi saavatel patsientidel võivad tekkida oportunistlikud infektsioonid või muud HIV-infektsiooni tüsistused. Seetõttu peavad patsiendid olema HIV-infektsiooniga seotud haiguste ravile spetsialiseerunud arstide hoolika järelevalve all.

Kardiovaskulaarsed tüsistused

Kuigi abakaviiri kliinilistest ja vaatlusuuringutest saadud andmed näitavad vastuolulisi tulemusi, viitavad mitmed uuringud kardiovaskulaarsete tüsistuste (eriti müokardiinfarkti) suurenenud riskile abakaviiriga ravi saavate patsientide seas. Seetõttu tuleb Ziagen'i määramisel rakendada meetmeid, et viia miinimumini kõik modifitseeritavad riskitegurid (nt suitsetamine, hüpertensioon ja hüperlipideemia).

Lisaks tuleb suure kardiovaskulaarse riskiga patsientide ravimisel kaaluda muid ravivõimalusi abakaviiri sisaldava raviskeemi asemel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

P450 poolt vahendatud koostoimete tekkevõimalus abakaviiri ja teiste ravimite vahel on väike. *In vitro* uuringutes on näidatud, et abakaviir võib inhibeerida tsütokroom P450 1A1 (CYP1A1). P450 ei mõjuta oluliselt abakaviiri metabolismi ja abakaviir ei inhibeeri olulisel määral tsütokroom CYP3A4 kaudu toimuvat metabolismi. Samuti on *in vitro* näidatud, et abakaviir ei inhibeeri kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides CYP3A4, CYP2C9 ja CYP2D6 isoensüüme. Seetõttu on koostoimete tekkevõimalus retroviiruste vastaste proteaasi inhibiitorite ja teiste peamiselt P450 kaudu metaboliseeruvate ravimite vahel väike. Kliinilised uuringud on näidanud, et abakaviiri, zidovudiini ja lamivudiini vahel kliiniliselt olulisi koostoimeid ei esine.

Tugevad ensüüme indutseerivad ravimid nagu rifampitsiin, fenobarbitaal ja fenütoiin võivad seoses toimega üle UDP-glükuronültransferaasi kergelt vähendada abakaviiri plasmakontsentratsiooni.

Etanool: Samaaegne etanooli kasutamine mõjutab abakaviiri metabolismi, mille tulemusena suureneb abakaviiri AUC umbes 41% võrra. Neid muutusi ei hinnatud kliiniliselt oluliseks. Abakaviir ei avalda mõju etanooli metabolismile.

Metadoon: Farmakokineetika uuringus, mille käigus manustati metadooni koos abakaviiriga annuses 600 mg kaks korda päevas, täheldati abakaviiri C_{max} vähenemist 35% ja t_{max} pikenemist ühe tunni võrra, kuid AUC jäi muutumatuks. Muutusi abakaviiri farmakokineetika osas ei hinnatud kliiniliselt oluliseks. Samas uuringus suurenes abakaviiri toimet metadooni keskmine süsteemne kliirens 22% võrra. Seetõttu ei saa välistada ravimit metaboliseerivate ensüümide indutseerimist. Metadooni ja abakaviiriga ravitavaid patsiente tuleb jälgida võõrutusnähtude suhtes, mis viitavad liiga väikesele annusele, kuna mõnikord võib vajalikuks osutuda metadooni annuse korduv tiitrimine.

Retinoidid: Retinoidid metaboliseeruvad alkoholi dehüdrogenaasi kaudu. Koostoimed abakaviiriga on võimalikud, kuid neid ei ole uuritud.

Riotsiguaat: *In vitro* pärsib abakaviir CYP1A1. Riotsiguaadi ühe annuse (0,5 mg) samaaegne manustamine HIV-iga patsientidele, kes saavad kombinatsioonravi abakaviiri/dolutegraviiri/lamivudiiniga (600 mg/50 mg/300 mg üks kord ööpäevas), põhjustas riotsiguaadi $AUC_{(0-\infty)}$ ligikaudu kolmekordse suurenemise võrreldes tervetel vabatahtlikel varasema riotsiguaadi $AUC_{(0-\infty)}$ -ga. Riotsiguaadi annust võib olla vajalik vähendada. Vt riotsiguaadi väljakirjutamise teavet annustamise soovitusetega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kui retroviirusevastaseid ravimeid otsustatakse kasutada HIV-infektsiooni raviks rasedatel ning seega HIV vertikaalse ülekande riski vähendamiseks vastsündinule, tuleb üldreeglina arvesse võtta nii loomkatsetest saadud andmeid kui ka rasedatega saadud kliinilist kogemust. Loomkatsetes on toksiline toime arenevale embrüole või lootele tõestust leidnud rottidel, kuid mitte küülikutel (vt lõik 5.3). Loomkatsetes on näidatud, et abakaviir on kartsinogeenne (vt lõik 5.3). Nende leidude kliiniline tähtsus inimesele on teadmata. Inimestel läbivad abakaviir ja/või tema metaboliidid platsentaarbarjääri.

Rasedate kohta saadud andmed (enam kui 800 raseda andmed ravimi kasutamise kohta esimesel trimestril ning enam kui 1000 raseda andmed ravimi kasutamise kohta teisel ja kolmandal trimestril) näitavad, et abakaviir ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Nende andmete põhjal ei ole väärarengute tekkerisk inimestel tõenäoline.

Mitokondriaalne düsfunktsioon

In vitro ja *in vivo* on demonstreeritud, et nukleosiidi ja nukleotiidi analoogid põhjustavad erineva raskusega mitokondrite kahjustust. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel väikelastel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku üsasiseselt ja/või pärast sündi (vt lõik 4.4).

Imetamine

Abakaviir ja tema metaboliidid erituvad lakteerivate rottide piima. Abakaviir eritub ka inimese rinnapiima. Puuduvad andmed abakaviiri ohutuse kohta alla 3 kuu vanustel imikutel. HIV-infektsiooniga naistel ei soovitata last rinnaga toita, et vältida HIV ülekannet.

Fertiilsus

Loomkatsetes on näidatud, et abakaviiril puudub toime fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Paljude kirjeldatud kõrvaltoimete puhul on ebaselge, kas need on seotud Ziagen'i, mitmesuguste teiste HIV-infektsiooni raviks kasutatavate preparaatidega või tekkinud haigusprotsessi tulemusena. Paljusid allpool loetletud kõrvaltoimeid esineb sageli (iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, palavik, letargia, lööve) abakaviiriga seotud ülitundlikkusega patsientidel. Seetõttu tuleb ükskõik millise nimetatud sümptomi ilmnemisel hinnata patsienti hoolikalt ülitundlikkuse suhtes (vt lõik 4.4). Väga harva on multiformset erüteemi, Stevensi-Johnsoni sündroomi või toksilist epidermaalset nekrolüüsi kirjeldatud juhul, kui abakaviiriga seotud ülitundlikkust ei õnnestunud välistada. Sellistel juhtudel tuleb abakaviiri sisaldavate ravimite kasutamine püsivalt lõpetada.

Paljud kõrvaltoimed ei ole olnud raviga piirduvad. Kõrvaltoimete esinemissagedus on esitatud järgmiselt: väga sage (>1/10), sage (>1/100 kuni <1/10), aeg-ajalt (>1/1000 kuni <1/100), harv (>1/10 000 kuni <1/1000) väga harv (<1/10 000).

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: isutus

Väga harv: laktatsidoos

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus

Harv: pankreatiit

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: lööve (ilma süsteemsete sümptomiteta)

Väga harv: multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermolüüs

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: palavik, letargia, väsimus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Abakaviiriga seotud ülitundlikkus

Järgnevalt on loetletud selle ülitundlikkusreaktsiooni nähud ja sümptomid. Neid on täheldatud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel perioodil. Tumedas kirjas on kõrvaltoimed, mida kirjeldati **vähemalt 10%-l** ülitundlikkusreaktsiooniga patsientidest.

Peaaegu kõigi ülitundlikkusreaktsioonide puhul esinevad osana sündroomist palavik ja/või lööve (tavaliselt makulopapulaarne või urtikaarne), kuid on esinenud ka ilma lööbe või palavikuta reaktsioone. Muude põhisümptomite hulka kuuluvad seedetrakti, hingamisteede või süsteemsed sümptomid, nagu letargia ja halb enesetunne.

<i>Nahk</i>	Lööve (tavaliselt makulopapulaarne või urtikaarne)
<i>Seedetrakt</i>	Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu , suuõõne haavandid
<i>Hingamisteed</i>	Hingeldus, kõha , kurguvalu, täiskasvanute respiratoorse distressi sündroom, hingamispuudulikkus
<i>Muud</i>	Palavik, letargia, halb enesetunne , tursed, lümfisõlmede suurenemine, vererõhu langus, konjunktiviit, anafülaksia
<i>Närvisüsteem/psüühika</i>	Peavalu , paresteesia
<i>Verepilt</i>	Lümfopeenia
<i>Maks/pankreas</i>	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine , hepatiit, maksapuudulikkus
<i>Lihask-skeletisüsteem</i>	Lihaskvalu , harva müolüüs, liigesvalu, kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine
<i>Urotrakt</i>	Kreatiniinisalduse suurenemine, neerupuudulikkus

Ülitundlikkusreaktsiooniga seotud sümptomid süvenevad ravi jätkumisel ning võivad olla eluohtlikud ja harvadel juhtudel lõppeda surmaga.

Abakaviirravi taaslustamine pärast abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni esinemist viib sümptomite kiire taastekkeni tundide jooksul. Korduv ülitundlikkusreaktsioon on tavaliselt raskem kui esialgne ning selle näol võib olla tegemist eluohtliku vererõhu languse ja surmaga. Abakaviirravi taaslustamise järgselt on harva sarnased reaktsioonid tekkinud ka patsientidel, kellel esines enne abakaviirravi lõpetamist ainult üks ülitundlikkuse põhisümptomitest (vt eespool). Väga harvadel juhtudel on sarnaste reaktsioonide teket kirjeldatud pärast ravi taaslustamist patsientidel, kellel ravi katkestamisele ei eelnenud mingeid ülitundlikkusreaktsiooni sümptomeid (st eelnevalt abakaviiri talunud patsientidel).

Metaboolsed näitajad

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on kirjeldatud

ka autoimmuunseid häireid (näiteks Gravesi tõbe); kuid kirjeldatud aeg haiguse avaldumiseni on varieeruvam ja haigus võib ilmneda mitu kuud pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Osteonekroos

Teatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusevastast ravi. Selle kõrvaltoime esinemise sagedus pole teada (vt lõik 4.4).

Muutused laboratoorses analüüsis

Kontrollitud kliinilistes uuringutes esines Ziagen-raviga seotud laboratoorseid kõrvalekaldeid harv, nende esinemissageduse osas puudus erinevus Ziagen-ravi saanud patsientide ja kontrollgrupi vahel.

Lapsed

Uuringusse ARROW (COL105677) kaasati 1206 HIV-infektsiooniga last vanuses 3 kuud kuni 17 aastat, kellest 669 said abakaviiri ja lamivudiini kas üks või kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.1). Üks või kaks korda ööpäevas ravi saanud lastel ei ole täheldatud täiendavaid ohutusriske võrreldes täiskasvanutega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes on Ziagen'it manustatud ühekordsetes annustes kuni 1200 mg ja ööpäevastes annustes kuni 1800 mg. Ei ole kirjeldatud muid kõrvaltoimeid peale nende, mida on täheldatud tavaannuste puhul. Suuremate annuste toime ei ole teada. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida mürgistusnähtude suhtes (vt lõik 4.8) ning vajadusel rakendada toetavat ravi. Ei ole teada, kas abakaviir on peritoneaal- või hemodialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AF06

Toimemehhanism

Abakaviir on nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitor. See on tugev selektiivne HIV-1 ja HIV-2 inhibiitor. Abakaviir metaboliseerub rakusiseselt aktiivseks metaboliidiks karboviir-5'-trifosfaadiks (TP). *In vitro* uuringud on näidanud, et abakaviiri toimemehhanism seisneb HIV pöördranskriptaasi inhibeerimises, mille tulemuseks on ahela katkemine ja viiruse replikatsioonitsükli katkestamine. Abakaviiri viirusevastasele toimele rakukultuuris ei avaldanud antagonistlikku toimet selle kombineerimine nukleosiidsete pöördranskriptaasi inhibiitorite (NRTId) didanosini, emtritsitabiini, lamivudiini, stavudiini, tenofoviiri või zidovudiini, mittenukleosiidse pöördranskriptaasi inhibiitori (NNRTI) nevirapiini või proteaasi inhibiitori (PI) amprenaviiriga.

Resistentsus

In vitro resistentsus: *In vitro* on välja selgitatud ka abakaviirile resistentsed HIV-1 tüved, nende puhul on resistentsus seotud spetsiifiliste genotüübiliste muutustega pöördranskriptaasi kodeerivas regioonis (koodonid M184V, K65R, L74V ja Y115F). Viiruste resistentsus abakaviiri suhtes areneb *in vitro*

suhteliselt aeglaselt, “metsikut” tüüpi viiruse EC₅₀ kliiniliselt oluliseks suurenemiseks on vajalikud korduvad mutatsioonid.

In vivo resistentsus (varem ravi mittesaanud patsiendid): Isolaatides, mis saadi enamikelt patsientidelt, kellel puudus viroloogiline ravivastus abakaviiri sisaldava raviskeemi kasutamisel keskses kliinilistes uuringutes, täheldati NRTIga seotud muutuste puudumist algväärtusest (45%) või ainult M184V või M184I selektsiooni (45%). M184V või M184I selektsiooni üldine esinemissagedus oli suur (54%), harvem esines L74V (5%), K65R (1%) ja Y115F (1%) selektsiooni. On leitud, et zidovudiini lisamisel raviskeemi väheneb L74V and K65R selektsiooni sagedus abakaviiri juuresolekul (koos zidovudiiniga: 0/40, ilma zidovudiiniga: 15/192, 8%).

Ravi	Abakaviir + Combivir ¹	Abakaviir + lamivudiin + NNRTI	Abakaviir + lamivudiin + PI (või PI/ritonaviir)	Kokku
Uuritavate arv	282	1094	909	2285
Ravi viroloogiliste ebaõnnestumiste arv	43	90	158	291
Raviaegsete genotüüpide arv	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%)
TAMid ³	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir on lamivudiini ja zidovudiini fikseeritud annuste kombinatsioon
2. Hõlmab kolme mitteviroloogilist ebaõnnestumist ja nelja kinnitamata viroloogilist ebaõnnestumist.
3. ≥1 tümidiini analoogmutatsiooniga (TAM) uuritavate arv.

TAMid võivad selekteeruda juhul, kui tümidiini analooge kasutatakse koos abakaviiriga. Kuue kliinilise uuringu metaanalüüsi põhjal ei selekteerunud TAME abakaviiri ilma zidovudiiniga sisaldavate raviskeemide puhul (0/127), kuid need selekteerusid abakaviiri ja tümidiini analoogi zidovudiini sisaldavate raviskeemide puhul (22/86, 26%).

In vivo resistentsus (ravikogemusega patsiendid): Abakaviiri suhtes tundlikkuse kliiniliselt olulist vähenemist on demonstreeritud kliinilistes isolaatides, mis on saadud kontrollimatu viiruse replikatsiooniga patsientidelt, keda on eelnevalt ravitud teiste nukleosiidi inhibiitoritega ja kes on nende suhtes resistentsed. Viie kliinilise uuringu (kus abakaviir lisati ravitoime tugevdamiseks) metaanalüüsi põhjal esines 166 patsiendist 123-l (74%) M184V/I, 50-l (30%) T215Y/F, 45-l (27%) M41L, 30-l (18%) K70R ja 25 (15%) D67N. K65R ei esinenud ning L74V ja Y115F esines harva (≤3%). Genotüübi prognostilise väärtuse logistilise regressiooni mudel (kohandatud ravieelse plasma HIV-1 RNA [vRNA], CD4+ rakkude arvu, eelnevate retroviirusevastaste ravikuuride arvu ja kestuse järgi) näitas 3 või enama NRTI resistentsusega seotud mutatsiooni olemasolu, mida seostati vähenenud ravivastusega 4. nädalal (p=0,015) või 4 või enam mutatsiooni 24. nädalal (p≤0,012). Suurt resistentsust abakaviiri suhtes põhjustavad lisaks 69 insertiooni kompleks või Q151M mutatsioon, mis tavaliselt esineb kombinatsioonis mutatsioonidega A62V, V75I, F77L ja F116Y.

Ravieelne pöördtranskriptaasi mutatsioon	Nädal 4 (n = 166)		
	n	Keskmine muutus vRNA (log ₁₀ c/ml)	Protsent, kellel on <400 koopiat/ml vRNA
Puudub	15	-0,96	40%
Ainult M184V	75	-0,74	64%
Ükskõik milline üks NRTI mutatsioon	82	-0,72	65%
Ükskõik millised kaks NRTIga seotud mutatsiooni	22	-0,82	32%
Ükskõik millised kolm NRTIga seotud mutatsiooni	19	-0,30	5%
Neli või enam NRTIga seotud mutatsiooni	28	-0,07	11%

Fenotüübiline resistentsus ja ristresistentsus: Fenotüübiline resistentsus abakaviiri suhtes vajab M184V mutatsiooni koos vähemalt ühe teise abakaviirile selekteerunud mutatsiooniga või M184V koos mitme TAMiga. Fenotüübiline ristresistentsus teiste NRTIde suhtes on ainult M184V või M184I mutatsiooni puhul piiratud. Säilib zidovudiini, didanosini, stavudiini ja tenofoviiri retroviirusevastane aktiivsus selliste HIV-1 variantide vastu. M184V olemasolu koos K65R mutatsiooniga põhjustab ristresistentsust abakaviiri, tenofoviiri, didanosini ja lamivudiini vahel ning M184V koos L74V mutatsiooniga põhjustab ristresistentsust abakaviiri, didanosini ja lamivudiini vahel. M184V olemasolu koos Y115F mutatsiooniga põhjustab ristresistentsust abakaviiri ja lamivudiini vahel. Abakaviiri kasutamisel võib juhinduda praegu soovitatavatest resistentsuse algoritmidest.

Ristuv resistentsus abakaviiri ja teistesse ravimrühmadesse kuuluvate retroviirusevastaste ravimite (proteaasi inhibiitorite või mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorite) vahel on ebatõenäoline.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ziagen'i efektiivsust on peamiselt demonstreeritud uuringutes, kus osalesid varem ravi mittesaanud täiskasvanud patsiendid, kes said 300 mg abakaviiri kaks korda päevas kombinatsioonis zidovudiini ja lamivudiiniga.

Kaks korda päevas (300 mg) manustamine:

- *Varem ravi mittesaanud täiskasvanud*

Abakaviiri, lamivudiini ja zidovudiini kombinatsiooniga ravitud täiskasvanute seas oli sedastamatu viiruse hulga (<400 koopiat/ml) patsiente ligikaudu 70% (ITT analüüs 48 nädala möödudes) koos CD4 rakkude arvu vastava suurenemisega.

Ühes täiskasvanutel teostatud randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus võrreldi omavahel abakaviiri, lamivudiini ja zidovudiini kombinatsiooni ning indinaviiri, lamivudiini ja zidovudiini kombinatsiooni. Kuna palju patsiente katkestas ravi enneaegselt (48. nädalaks katkestas randomiseeritud ravi 42% patsientidest), ei ole võimalik teha lõppjärelt raviskeemide võrdlemisel. Kuigi abakaviiri ja indinaviiri sisaldavad kombinatsioonid olid sarnase viirusevastase toimega patsientide arvu osas, kellel saavutati mittedastatav viiruse hulk (≤400 koopiat/ml; abakaviiri ja indinaviiri kombinatsioonide puhul olid tulemused ITT (vastavalt määratud ravile) analüüsil vastavalt 47% ja 49% ning AT (vastavalt saadud ravile) analüüsil 86% ja 94%),

osutus indinaviiri sisaldav kombinatsioon paremaks eelkõige suure viiruse hulga patsientide alagrupis (>100 000 koopiat/ml uuringu alustamisel; ITT 46% ja 55% ning AT 84% ja 93% vastavalt abakaviiri ja indinaviiri puhul).

Mitmekeskuselises topeltpimedas kontrollitud uuringus (CNA30024) randomiseeriti 654 varem retroviirusevastast ravi mittesaanud HIV-infektsiooniga patsienti saama kas 300 mg abakaviiri kaks korda päevas või 300 mg zidovudiini kaks korda päevas kombinatsioonis 150 mg lamivudiiniga kaks korda päevas ja 600 mg efavirensiga üks kord päevas. Topeltpimeravi kestus oli vähemalt 48 nädalat. ITT (vastavalt määratud ravile) analüüsil saavutas 48. nädalaks virooloogilise ravivastuse (plasma HIV-1 RNA \leq 50 koopiat/ml) 70% abakaviiri grupi patsientidest ja 69% zidovudiini grupi patsientidest (ravierinevuse punkthinnang: 0,8; 95% usaldusintervall -6,3, 7,9). AT (vastavalt saadud ravile) analüüsil oli erinevus ravigruppide vahel märgatavam (88% patsientidest abakaviiri grupis ja 95% zidovudiini grupis; ravierinevuse punkthinnang: -6,8; 95% usaldusintervall -11,8, -1,7). Samas ühtisid mõlema analüüsi tulemused järelduse osas, et kummaski ravigrupis ei olnud efektiivsus väiksem.

ACTG5095 oli randomiseeritud (1 : 1 : 1) topeltpime platseebokontrolliga uuring 1147-l HIV-1 infektsiooniga varasemalt retroviirusevastast ravi mittesaanud täiskasvanud patsientidel, milles võrreldi kolme raviskeemi: zidovudiin (ZDV), lamivudiin (3TC), abakaviir (ABC), efavirens (EFV) vs. ZDV/3TC/EFV vs. ZDV/3TC/ABC. Pärast keskmiselt 32-nädalast jälgimisperioodi oli kolmikravi kolme nukleosiidiga (ZDV/3TC/ABC) sõltumatult lähtetaseme viiruste hulga ($<$ või $>$ 100 000 koopiat/ml) virooloogiliselt halvemate tulemustega kui kaks ülejäänud raviskeemi. Ravi virooloogilist ebaõnnestumist (uuringus defineeritud kui HIV RNA $>$ 200 koopiat/ml) täheldati 26%-l patsientidest ZDV/3TC/ABC grupis, 16%-l patsientidest ZDV/3TC/EFV grupis ja 13%-l patsientidest nelja ravimi grupis. 48. nädalal oli patsientide osakaal, kellel HIV RNA oli $<$ 50 koopiat/ml, ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV ja ZDV/3TC/ABC/EFV gruppides vastavalt 63%, 80% ja 86%. Uuringu ohutuse jälgimise komitee peatas 48. nädalal uuringu jätkamise ZDV/3TC/ABC grupis ravi virooloogilise ebaõnnestumise suurema esinemissageduse tõttu. Kahes ülejäänud grupis jätkati pimeuuringut. Pärast keskmiselt 144-nädalast jälgimisperioodi täheldati ravi virooloogilist ebaõnnestumist 25%-l patsientidest ZDV/3TC/ABC/EFV grupis ja 26%-l patsientidest ZDV/3TC/EFV grupis. Raviperioodi osas, mis kulus esimese virooloogilise ebaõnnestumiseni, ei täheldatud kahe uuringugrupi vahel statistiliselt olulist erinevust ($p = 0,73$; *log-rank*-test). Antud uuringus ei suurendanud ABC lisamine ZDV/3TC/EFV-le olulisel määral ravi tõhusust.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Ravi virooloogiline ebaõnnestumine (HIV RNA $>$ 200 koopiat/ml)	32 nädalat	26%	16%	13%
	144 nädalat	-	26%	25%
Ravi virooloogiline õnnestumine (48. nädalal HIV RNA $<$ 50 koopiat/ml)		63%	80%	86%

- *Varem ravi saanud täiskasvanud*

Varem mõõdukalt retroviiruste vastast ravi saanud täiskasvanutel viis abakaviiri lisamine kombineeritud retroviiruste vastasele ravile viiruse hulga mõõdukalt suurema vähenemiseni (keskmine muutus 0,44 log₁₀ koopiat/ml 16. nädalal).

Varem intensiivset nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitoritega ravi saanud patsientidel on abakaviiri efektiivsus väga väike. Ravimi kasutamisel osana uuest kombineeritud raviskeemist sõltub efektiivsuse tase eelnenud ravi olemusest ja kestusest, mille käigus võib olla välja kujunenud HIV-1 variantide ristuv resistentsus abakaviiri suhtes.

Üks kord päevas (600 mg) manustamine:

- *Varem ravi mittesaanud täiskasvanud*

Abakaviiri üks kord päevas manustatavat raviskeemi toetab 48-nädalane mitmekeskuseline topeltpine kontrollitud uuring (CNA30021), kus osales 770 varem ravi mittesaanud HIV-infektsiooniga täiskasvanut. Tegemist oli peamiselt asümptomaatiliste HIV-infektsiooniga patsientidega - CDC (USA haiguste kontrolli ja ennetamise keskus) staadium A. Nad randomiseeriti saama kas abakaviiri annuses 600 mg üks kord päevas või 300 mg kaks korda päevas kombinatsioonis efavirensi ja lamivudiiniga, mida manustati üks kord päevas. Mõlema raviskeemi puhul täheldati sarnast kliinilist efektiivsust (ravierinevuse punkthinnang -1,7; 95% usaldusintervall -8,4, 4,9). Nende tulemuste põhjal võib 95% usaldusväärsusega järeldada, et tõeline erinevus ei ole üle 8,4% kaks korda päevas manustatava raviskeemi kasuks. See potentsiaalne erinevus on piisavalt väike järeldamiseks, et abakaviiri üks kord päevas manustamine ei ole vähem efektiivne abakaviiri kaks korda päevas manustamisest.

Viroloogilise ravivastuse puudumise (viiruse hulk >50 koopia/ml) madal üldine esinemissagedus oli sarnane nii üks kui kaks korda päevas manustatava ravi grupis (vastavalt 10% ja 8%). Väikeses genotüübilise analüüsi valimis esines nukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitoritega seotud mutatsioone sagedamini üks kord päevas kui kaks korda päevas manustatava abakaviiri raviskeemi puhul. Sellest uuringust saadud väheste andmete tõttu ei saa teha kindlaid järeldusi. Pikaajalised andmed abakaviiri kasutamise kohta üks kord päevas manustatava raviskeemina (üle 48 nädala) on praegu piiratud.

- *Varem ravi saanud täiskasvanud*

Uuringus CAL30001 randomiseeriti 182 varem ravi saanud patsienti, kellel puudus viroloogiline ravivastus, ja nad said raviks kas abakaviiri/lamivudiini fikseeritud annuste kombinatsiooni üks kord päevas või abakaviiri 300 mg kaks korda päevas pluss lamivudiini 300 mg üks kord päevas kombinatsioonis tenofoviiri ja proteaasi inhibiitori või mittenukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitoriga 48 nädala jooksul. Tulemused näitavad, et fikseeritud annuste kombinatsiooni grupp ei jäänud alla kaks korda päevas manustatava abakaviiri grupile, mida näitas HIV-1 RNA taseme sarnane langus, mõõdetuna keskmine kõveraalne pindala miinus algväärtus järgi (AAUCMB, vastavalt -1,65 log₁₀ koopiat/ml versus -1,83 log₁₀ koopiat/ml, 95% usaldusintervall -0,13, 0,38). Patsientide arv, kellel HIV-1 RNA tase oli <50 koopia/ml (50% versus 47%) ja <400 koopia/ml (54% versus 57%), oli samuti mõlemas grupis sarnane (ITT populatsioon). Ent kuna selles uuringus osalesid ainult mõõdukalt ravi saanud patsiendid ning puudus gruppidevaheline tasakaal esialgse viiruse hulga osas, tuleb neid tulemusi tõlgendada ettevaatusega.

Uuringus ESS30008 randomiseeriti 260 viroloogilise supressiooniga patsienti, kes said esmavaliku raviks 300 mg abakaviiri pluss 150 mg lamivudiini kaks korda päevas ja proteaasi inhibiitorit või mittenukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitorit, jätkama seda raviskeemi või üle minema abakaviiri/lamivudiini fikseeritud annuste kombinatsiooni pluss proteaasi inhibiitori või mittenukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitori kasutamisele 48 nädala jooksul. Tulemuste kohaselt saavutati fikseeritud annuste kombinatsiooni grupis sarnane (mitte halvem) viroloogiline ravivastus kui abakaviiri pluss lamivudiini grupis: see baseerus patsientide arvul, kellel HIV-1 RNA tase oli <50 koopia/ml (vastavalt 90% ja 85%, 95% usaldusintervall -2,7, 13,5).

Lisainformatsioon:

Ziagen'i ohutust ja efektiivsust mitmetes erinevaid ravimeid sisaldavates kombineeritud raviskeemides ei ole täielikult hinnatud (eriti kombinatsioone mittenukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitoritega).

Abakaviir tungib tserebrospinaalvedelikku (vt lõik 5.2) ning vähendab HIV-1 RNA taset tserebrospinaalvedelikus. Samas ei täheldatud toimet neuropsühholoogilisele talitlusele, kui seda manustati AIDSiiga seotud dementsusega patsientidele.

Lapsed:

Abakaviiri ja lamivudiini üks ja kaks korda ööpäevas manustamise randomiseeritud võrdlus viidi läbi randomiseeritud mitmekeskuselises kontrolliga uuringus HIV-infektsiooniga lastel. Uuringusse ARROW (COL105677) kaasati 1206 last vanuses 3 kuud kuni 17 aastat, kellele annustati ravimeid kehakaalu alusel vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni ravijuhistes (HIV-infektsiooni retroviirusevastane ravi imikutel ja lastel, 2006) soovitatule. Pärast 36 nädalat kestnud ravi abakaviiri ja lamivudiiniga kaks korda ööpäevas randomiseeriti 669 sobivat uuritavat jätkama kaks korda ööpäevas manustatavat ravi või minema üle abakaviiri ja lamivudiini manustamisele üks kord ööpäevas vähemalt 96 nädala jooksul. Sellest uuringust ei saadud kliinilisi andmeid alla ühe aasta vanuste laste kohta. Tulemuste kokkuvõtte on toodud allolevas tabelis:

Viroloogiline ravivastus plasma HIV-1 RNA alla 80 koopiat/ml alusel 48. nädalal ja 96. nädalal abakaviiri + lamivudiini manustamisel üks versus kaks korda ööpäevas uuringus ARROW (vaatlusanalüüs)

	Kaks korda ööpäevas N (%)	Üks kord ööpäevas N (%)
0-nädal (pärast ≥36 nädalat kestnud ravi)		
Plasma HIV-1 RNA <80 k/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Riski erinevus (üks kord ööpäevas-kaks korda ööpäevas)	-4,8% (95% CI -11,5% kuni +1,9%), p=0,16	
48. nädal		
Plasma HIV-1 RNA <80 k/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Riski erinevus (üks kord ööpäevas-kaks korda ööpäevas)	-1,6% (95% CI -8,4% kuni +5,2%), p=0,65	
96. nädal		
Plasma HIV-1 RNA <80 k/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Riski erinevus (üks kord ööpäevas-kaks korda ööpäevas)	-2,3% (95% CI -9,3% kuni +4,7%), p=0,52	

Abakaviiri + lamivudiini üks kord ööpäevas manustanud rühm oli samaväärne ravimit kaks korda ööpäevas manustanud rühmaga vastavalt eelnevalt kindlaks määratud samaväärsuse piirväärtusele -12% nii esmase tulemusnäitaja (<80 k/ml 48. nädalal) kui teise tulemusnäitaja (<80 k/ml 96. nädalal) ning ka kõikide teiste testitud läviväärtuste (<200 k/ml, <400 k/ml, <1000 k/ml) osas, mis kõik jäid igati nimetatud samaväärsuse piirväärtuse piiridesse. Alamrühma analüüsid, mis testisid üks ja kaks korda ööpäevas manustamise heterogeensust, ei näidanud soo, vanuse või viiruse hulga märkimisväärset mõju randomiseerimise ajal. Järeldused toetasid samaväärsust vaatamata analüüsi meetodile.

Eraldi uuringus, mis võrdles nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite avatud kombinatsioone (koos pimendatud nelfinaviiriga või ilma) lastel, oli suuremal osal abakaviiri ja lamivudiini (71%) või abakaviiri ja zidovudiiniga (60%) ravitutest 48. nädalaks HIV-1 RNA tase ≤ 400 koopiat/ml, võrreldes

lamivudiini ja zidovudiiniga ravitud patsientidega (47%) [$p=0,09$, ravikavatsuslik (ITT) analüüs]. Sarnaselt oli suuremal osal abakaviiri sisaldavaid kombinatsioone saanud lastest 48. nädalaks HIV-1 RNA tase ≤ 50 koopiat/ml (vastavalt 53%, 42% ja 28%, $p=0,07$).

Farmakokineetilises uuringus (PENTA 15) läksid neli viroloogilise kontrolli saavutanud alla 12 kuu vanust uuringus osalejat abakaviiri pluss lamivudiini sisaldava suukaudse lahuse manustamiselt kaks korda ööpäevas üle üks kord ööpäevas manustatavale raviskeemile. 48. nädalal oli kolmel uuritaval mittemääratav viiruse hulk ja ühel uuritaval oli HIV-RNA tase plasmas 900 koopiat/ml. Nendel uuritavatel ohutusega seotud probleeme ei täheldatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub abakaviir kiiresti ja hästi. Suukaudse abakaviiri absoluutne biosaadavus täiskasvanutel on umbes 83%. Pärast suukaudset manustamist on abakaviiri maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise keskmine aeg (t_{max}) umbes 1,5 tundi tablettide puhul ja umbes 1 tund lahuse puhul.

Terapeutilise annuse 300 mg kaks korda päevas puhul on abakaviiri keskmised (CV) püsikontsentratsiooni faasi C_{max} ja C_{min} vastavalt ligikaudu 3,00 $\mu\text{g/ml}$ (30%) ja 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (99%). Keskmine (CV) AUC 12-tunnise manustamisintervalli jooksul oli 6,02 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29%), mis on ekvivalentne ööpäevase AUC väärtusega ligikaudu 12,0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Suukaudse lahuse puhul on C_{max} väärtus veidi kõrgem kui tableti puhul. Pärast abakaviiri 600 mg tableti manustamist oli abakaviiri keskmine (CV) C_{max} ligikaudu 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28%) ja keskmine (CV) AUC_{∞} 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21%).

Toit aeglustas imendumist ja vähendas C_{max} väärtust, kuid ei mõjutanud üldist plasmakontsentratsiooni (AUC). Seetõttu võib Ziagen'it manustada koos toiduga või ilma.

Purustatud tablettide manustamine koos väikese koguse pooltahke toidu või vedelikuga ei tohiks mõjutada farmatseutilist kvaliteeti ega muuta seeläbi kliinilist toimet. See järeldus põhineb farmakokineetilistel omadustel ja füüsikalise-keemilistel omadustel vees eeldusel, et patsient purustab ja segab 100% tablettist ning neelab selle otsekohe.

Jaotumine

Pärast veenisest manustamist oli jaotusruumala umbes 0,8 l/kg, mis näitab, et abakaviir tungib vabalt kudedesse.

Uuringud HIV-infektsiooniga patsientidel on näidanud abakaviiri head penetratsiooni tserebrospinaalvedelikku; TSV/plasma AUC suhe jääb vahemikku 30...44%. Kui abakaviiri manustatakse annuses 600 mg 2 korda päevas, on maksimaalse kontsentratsiooni väärtused 9 korda suuremad kui abakaviiri IC_{50} (0,08 $\mu\text{g/ml}$ või 0,26 μM).

In vitro plasmavalkudega seonduvuse uuringud näitavad, et terapeutiliste kontsentratsioonide puhul seondub abakaviir inimese plasmavalkudega vaid vähesel või mõõdukal määral (ca 49%). See näitab vähest tõenäosust teiste ravimitega koostoimete tekkeks väljatõrjumise teel seosest plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Abakaviir metaboliseerub peamiselt maksas, umbes 2% manustatud annusest eritub muutumatul kujul neerude kaudu. Inimesel toimub metabolism põhiliselt alkoholdehüdrogenaasi ja glükuronisatsiooni kaudu 5'-karboksüülhappeks ja 5'-glükuroniidiks, mis moodustavad umbes 66% manustatud annusest. Metaboliidid erituvad uriiniga.

Eritumine

Abakaviiri keskmine poolväärtusaeg on umbes 1,5 tundi. Pärast 300 mg abakaviiri kaks korda päevas korduvat suukaudset manustamist ei teki abakaviiri olulist kuhjumist. Abakaviiri eliminatsioon toimub metabolismi teel maksas, millele järgneb metaboliitide eritumine peamiselt uriiniga. Uriiniga eritub metaboliitidena või muutumatu kujul umbes 83% abakaviiri manustatud annusest. Ülejäänud osa eritub roojaga.

Rakusisene farmakokineetika

Uuringus, kus 20 HIV-infektsiooniga patsienti said 300 mg abakaviiri kaks korda päevas (enne 24-tunnist proovivõtmise perioodi manustati ainult üks 300 mg annus), oli geomeetriline keskmine terminaalne karboviir-TP intratsellulaarne poolväärtusaeg püsikontsentratsiooni faasis 20,6 tundi, võrreldes geomeetrilise keskmise abakaviiri plasma poolväärtusajaga 2,6 tundi. 27 HIV-infektsiooniga patsiendi osalusega ristuva ülesehitusega uuringus oli karboviir-TP intratsellulaarne ekspositsioon suurem 600 mg abakaviiri üks kord päevas ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max24,ss} + 99\%$ ja $C_{min} + 18\%$) kui 300 mg kaks korda päevas manustamisel. Üldiselt need andmed toetavad 600 mg abakaviiri üks kord päevas kasutamist HIV-infektsiooniga patsientide raviks. Lisaks on abakaviiri üks kord päevas manustatava raviskeemi efektiivsust ja ohutust demonstreeritud keskses kliinilises uuringus (CNA30021 – vt lõik 5.1 Kliiniline kogemus).

Patsientide erigrupid

Maksakahjustus

Abakaviir metaboliseerub peamiselt maksas. Abakaviiri farmakokineetikat on uuritud kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh skoor 5...6), kellele manustati ühekordne 600 mg annus: keskmine (vahemik) – AUC väärtus oli 24,1 (10,4 kuni 54,8) ug.h/ml. Tulemused näitasid, et abakaviiri AUC suurenes keskmiselt (90%CI) 1,89 korda [1,32; 2,70] ja eliminatsiooni poolväärtusaeg 1,58 korda [1,22; 2,04]. Abakaviiri plasmakontsentratsiooni olulise varieeruvuse tõttu kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole võimalik anda annuse vähendamise kindlat soovitusi. Abakaviiri ei ole soovitatav kasutada mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel.

Neerukahjustus

Abakaviir metaboliseerub peamiselt maksas, umbes 2% abakaviirist eritub muutumatu kujul neerude kaudu. Abakaviiri farmakokineetika lõpp-stadiumis neeruhaigusega patsientidel on sarnane normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Seetõttu ei ole neerukahjustuse korral vaja annust vähendada. Vähesed kogemused tõttu tuleb vältida Ziagen'i kasutamist lõpp-stadiumis neeruhaiguse korral.

Lapsed

Lastel teostatud kliiniliste uuringute andmeil imendub abakaviir kiiresti ja hästi pärast suukaudse lahuse ja tablettide manustamist lastele. Abakaviiri ekspositsioon plasmas on olnud sama mõlema ravimvormi puhul, kui neid manustatakse samas annuses. Lapsed, kes saavad abakaviiri suukaudset lahust vastavalt soovitatud annustamisskeemile, saavutavad täiskasvanutega sarnase abakaviiri ekspositsiooni plasmas. Lapsed, kes saavad abakaviiri suukaudseid tablette vastavalt soovitatud annustamisskeemile, saavutavad plasmas kõrgemad abakaviiri ekspositsiooni väärtused kui suukaudset lahust saavad lapsed, sest tableti ravimvormiga manustatakse suuremaid mg/kg annuseid.

Ebapiisavate ohutusandmete tõttu ei soovitata Ziagen'it kasutada alla 3-kuustel imikutel. Olemasolevad piiratud andmed näitavad, et suukaudse lahuse 2 mg/kg annuse manustamine alla 30 päeva vanustele vastsündinutele viib sarnaste või suuremate AUC väärtuste saavutamiseni kui suukaudse lahuse 8 mg/kg annuse manustamine suurematele lastele.

Farmakokineetilised andmed saadi kolmest farmakokineetilisest uuringust (PENTA 13, PENTA 15 ja ARROW PK alamuuring), kuhu kaasati alla 12-aastased lapsed. Andmed on toodud allolevas tabelis:

Abakaviiri püsiseisundi plasma AUC (0-24) (µg.h/ml) väärtuste kokkuvõte ning üks ja kaks korda ööpäevas suukaudse manustamise statistilised võrdlused uuringute lõikes

Uuring	Vanuserühm	Geomeetriline keskmine abakaviiri 16 mg/kg üks kord ööpäevas manustamisel (95% CI)	Geomeetriline keskmine abakaviiri 8 mg/kg kaks korda ööpäevas manustamisel (95% CI)	Üks ja kaks korda ööpäevas manustamise võrdlus GLS keskmine suhe (90% CI)
ARROW PK alamuuring Osa 1	3...12 aastat (N=36)	15,3 (13,3...17,5)	15,6 (13,7...17,8)	0,98 (0,89; 1,08)
PENTA 13	2...12 aastat (N=14)	13,4 (11,8...15,2)	9,91 (8,3...11,9)	1,35 (1,19...1,54)
PENTA 15	3...36 kuud (N=18)	11,6 (9,89...13,5)	10,9 (8,9...13,2)	1,07 (0,92...1,23)

Uuringus PENTA 15 olid abakaviiri geomeetriselised keskmised plasma AUC(0-24) väärtused (95% CI) neljal alla 12 kuu vanusel uuritaval, kes läksid ravimi manustamiselt kaks korda ööpäevas üle ravimi manustamisele üks kord ööpäevas (vt lõik 5.1), 15,9 (8,86, 28,5) µg.h/ml ravimi manustamisel üks kord ööpäevas ja 12,7 (6,52, 24,6) µg.h/ml ravimi manustamisel kaks korda ööpäevas.

Eakad

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole abakaviiri farmakokineetikat uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Bakteriaalsetes testides ei olnud abakaviir mutageenne, kuid aktiivsust täheldati *in vitro* inimese lümfotsüütide kromosoomiberratsioonide testis, hiire lümfoomirakkude testis ja *in vivo* mikronukleuste testis. See on kooskõlas ka teiste nukleosiidi analoogide kohta teadaolevate andmetega. Need tulemused näitavad, et abakaviiril on suurte kontsentratsioonide puhul nii *in vitro* kui *in vivo* nõrk kromosoomi kahjustav potentsiaal.

Kartsinogeensuuringutes, kus abakaviiri manustati suu kaudu hiirtele ja rottidele, täheldati nii pahaloomuliste kui mitte-pahaloomuliste kasvujate esinemissageduse suurenemist. Pahaloomulisi kasvujaid leiti mõlema liigi isaste loomade eesnahanäärmetest ja emaste loomade kliitorinäärmetest, samuti isaste rottide kilpnäärdest ja emaste rottide maksast, kusepõiest, lümfisõlmedest ja nahaaluskoest lähtununa.

Enamik neist kasvujatest tekkis abakaviiri suurima annuse kasutamisel, mis hiirtel oli 330 mg/kg/päevas ja rottidel 600 mg/kg/päevas. Erandiks oli eesnahanäärmetest lährunud kasvaja, mis tekkis hiirtel annuse 110 mg/kg/päevas kasutamisel. Süsteemsed plasmakontsentratsioonid hiirtel ja

rottidel, mis ei avaldanud ebasoodsat mõju, on 3...7 korda suuremad ravi ajal inimesel saavutatavast süsteemsest plasmakontsentratsioonist. Kuigi kartsinogeenne potentsiaal inimestel ei ole teada, lubavad need andmed arvata, et ravist saadav võimalik kasu ületab kartsinogeense riski.

Prekliinilistes toksilisuse uuringutes suurenes abakaviirravi toimele rottide ja ahvide maksa kaal. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada. Puuduvad kliiniliste uuringute andmed abakaviiri hepatotoksilise toime kohta. Lisaks ei ole inimesel täheldatud abakaviiri metabolismi autoinduktsiooni ega teiste maksas metaboliseeruvate ravimite metabolismi indutseerimist.

Pärast abakaviiri manustamist kahe aasta jooksul täheldati hiirte ja rottide südames kergelt müokardi degeneratsiooni. Süsteemsed plasmakontsentratsioonid olid 7...24 korda suuremad inimesel saavutatavast süsteemsest kontsentratsioonist. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes on toksilist toimet embrüole ja lootele täheldatud rottidel, kuid mitte küülikutel. Need leiud hõlmasid loote kehakaalu vähenemist, loote turseid ning skeletiväärarengute esinemissageduse suurenemist, varajast emakasisest surma ja surnultsünde. Nende leidude põhjal ei ole võimalik teha järeldusi abakaviiri teratogeense toime kohta.

Rottidega teostatud fertiilsusuuring on näidanud, et abakaviiril puudub mõju isaste ja emaste loomade viljakusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalne tselluloos
Naatriumtärklisglükollaat
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid.

Tableti kate

Triatsetiin
Metüülhüdrosüpropüütselluloos
Titaandioksiid
Polüsorbaat 80
Kollane raudoksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lastekindlast fooliumist (polüvinüülkloriid/alumiinium/paber) blisterpakendites. Pakendis on 60 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/112/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 8. juuli 1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. märts 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ziagen, 20 mg/ml suukaudne lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Suukaudse lahuse 1 ml sisaldab 20 mg abakaviiri (sulfaadina).

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Sorbitool (E420) 340 mg/ml
Metüülparahüdrosübensoaat (E218) 1,5 mg/ml
Propüülparahüdrosübensoaat (E216) 0,18 mg/ml
Propüleenglükool (E1520) 50 mg/ml

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus

Suukaudne lahus on läbipaistev või kergelt kollakas vesilahus, mille värvus võib aja jooksul muutuda pruuniks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Retroviiruste vastane kombineeritud ravi inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) tingitud infektsiooni korral täiskasvanutel, noorukitel ja lastel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Ziagen'i soodne toime on peamiselt tõestatud uuringutes, kus osalesid varem ravi mittesaanud täiskasvanud patsiendid, kes said abakaviiri kaks korda päevas osana kombinatsioonravist (vt lõik 5.1).

Enne abakaviiriga ravi alustamist tuleb igal HIV-infektsiooniga patsiendil sõltumata rassilisest päritolust määrata HLA-B*5701 alleeli kandlus (vt lõik 4.4). Abakaviiri ei tohi kasutada patsientidel, kes teadaolevalt kannavad HLA-B*5701 alleeli.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab määrama arst, kes on spetsialiseerunud HIV-infektsiooni ravimisele.

Ziagen'i võib manustada koos toiduga või ilma.

Ziagen on saadaval ka tablettidena.

Täiskasvanud, noorukid ja lapsed (kehakaaluga vähemalt 25 kg):

Ziagen'i soovitatav annus on 600 mg (30 ml) ööpäevas. Selle võib manustada 300 mg-na (15 ml) kaks korda päevas või 600 mg-na (30 ml) üks kord päevas (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Lapsed (kehakaaluga alla 25 kg):

Lapsed alates ühe aasta vanusest: soovitatav annus on 8 mg/kg kaks korda ööpäevas või 16 mg/kg üks kord ööpäevas, maksimaalne ööpäevane koguanus on 600 mg (30 ml).

Kolme kuu kuni ühe aasta vanused lapsed: soovitatav annus on 8 mg/kg kaks korda ööpäevas. Kui ravimi manustamine kaks korda ööpäevas ei ole võimalik, võib kaaluda üks kord ööpäevas manustamist (16 mg/kg ööpäevas). Tuleb arvestada sellega, et antud patsientide puhul on ravimi üks kord ööpäevas manustamise kohta saadud väga piiratud hulgal andmeid (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Alla 3 kuu vanused lapsed: ravimi kasutamise kogemus alla kolme kuu vanustel lastel on piiratud (vt lõik 5.2).

Patsiendid, kes lähevad ravimi kaks korda ööpäevas manustamiselt üle ravimi üks kord ööpäevas manustamisele, peavad soovitatud üks kord ööpäevas manustatava annuse (nagu eespool kirjeldatud) võtma ligikaudu 12 tundi pärast viimast kaks korda ööpäevas manustatud annust ja seejärel jätkama soovitatud üks kord ööpäevas manustatava annuse (nagu eespool kirjeldatud) võtmist ligikaudu iga 24 tunni järel. Patsiendid, kes lähevad tagasi ravimi manustamisele kaks korda ööpäevas, peavad võtma soovitatud kaks korda ööpäevas manustatava annuse ligikaudu 24 tundi pärast viimast üks kord ööpäevas manustatud annust.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni häiretega patsientidel ei ole vaja Ziagen'i annust muuta. Ziagen'i kasutamine ei ole soovitatav lõpp-stadiumis neeruhaiguse korral (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Abakaviir metaboliseerub peamiselt maksas. Kerge maksakahjustusega patsientide kohta ei saa kindlaid annustamissoovitusi anda (Child-Pugh skoor 5...6). Mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientide kohta kliinilised andmed puuduvad ja seetõttu soovitatakse abakaviiri kasutada ainult hädavajadusel. Kui abakaviiri kasutatakse kerge maksakahjustusega patsientidel, siis on vajalik hoolikas jälgimine ja tuleks kontrollida ka abakaviiri taset plasmas (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Eakad

Käesoleval hetkel puuduvad andmed ravimi farmakokineetika kohta üle 65-aastastel patsientidel.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus abakaviiri või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes. Vt lõigud 4.4 ja 4.8.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkusreaktsioonid (vt ka lõik 4.8)

Abakaviiriga on seotud risk ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks (vt lõik 4.8), mida iseloomustavad palavik ja/või lööve koos muude sümptomitega, mis viitavad paljude organite haaratusele. Abakaviiri kasutamisel on kirjeldatud ülitundlikkusreaktsioone, millest mõned on olnud eluohtlikud ja harvadel juhtudel lõppenud surmaga, kui puudub asjakohane ravi.

Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni tekkerisk on kõrge patsientidel, kellel on kindlaks tehtud HLA-B*5701 alleeli kandlus. Siiski on abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioone väiksema sagedusega esinenud ka patsientidel, kes ei ole selle alleeli kandjad.

Seetõttu tuleb kinni pidada järgnevast:

- Enne ravi alustamist tuleb alati dokumenteerida HLA-B*5701 alleeli staatus.
- Ravi Ziagen'iga ei tohi kunagi alustada patsientidel, kellel on kindlaks tehtud HLA-B*5701 alleeli kandlus, ega ilma HLA-B*5701 alleelita patsientidel, kellel tekkis eelneva abakaviiri sisaldava raviskeemi (nt Kivexa, Trizivir, Triumeq) kasutamisel abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni kahtlus.
- Ülitundlikkusreaktsiooni kahtluse korral tuleb isegi HLA-B*5701 alleeli puudumisel **ravi Ziagen'iga viivitamatult lõpetada**. Kui pärast ülitundlikkuse ilmnemist viibib Ziagen'iga ravi lõpetamine, võib tekkida eluohtlik reaktsioon.
- Pärast Ziagen'iga ravi lõpetamist ülitundlikkusreaktsiooni kahtluse tõttu ei tohi **Ziagen'i ega ühegi teise abakaviiri sisaldava ravimi** (nt Kivexa, Trizivir, Triumeq) **kasutamist kunagi uuesti alustada**.
- Abakaviiri sisaldavate preparaatide uuesti kasutusele võtmine pärast kahtlustatud abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni viib sümptomite kohese taastekkeni tundide jooksul. Korduvad sümptomid on tavaliselt raskemad kui esialgsed ning võivad hõlmata eluohtlikku vererõhu langust ja surma.
- Vältimaks abakaviiri uuesti kasutamist patsientide poolt, kellel on esinenud ülitundlikkusreaktsiooni kahtlus, tuleb neid juhendada, et nad viskaksid ära allesjäänud Ziagen'i suukaudse lahuse.

Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni kliiniline kirjeldus

Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni on põhjalikult iseloomustatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt. Sümptomid ilmnemise tavaliselt esimese kuue nädala jooksul (aja mediaan sümptomite tekkeni 11 päeva) pärast abakaviiriravi alustamist, **kuigi need reaktsioonid võivad tekkida mis tahes ajal ravi jooksul**.

Peaaegu kõikide abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioonide puhul tekib palavik ja/või lööve. Lõigus 4.8 (valitud kõrvaltoimete kirjeldus) on üksikasjalikult kirjeldatud muid nähtusi ja sümptomeid, mida on täheldatud osana abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioonist, sealhulgas respiratoorseid ja seedetrakti sümptomeid. Need sümptomid **võivad viia ülitundlikkusreaktsiooni asemel respiratoorse haiguse (pneumoonia, bronhiit, farüngiit) või gastroenteriidi valediagnoosini**.

Ülitundlikkusreaktsiooniga seotud sümptomid süvenevad ravi jätkumisel ja võivad olla eluohtlikud. Need sümptomid taanduvad enamasti pärast abakaviiri ärajätmist.

Harva on patsientidel, kes on ravi abakaviiriga lõpetanud muudel põhjustel kui ülitundlikkusreaktsiooni sümptomite tõttu, samuti tekkinud eluohtlikud reaktsioonid tundide jooksul pärast abakaviirravi taasalustamist (vt lõik 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“). Abakaviiriga ravi taasalustamine peab nendel patsientidel toimuma tingimustes, kus arstiabi on kergesti kättesaadav.

Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast *in utero* kokkupuudet

Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogide toime mitokondriaalsele funktsioonile võib olla erineva ulatusega, kõige märkimisväärsem on see stavudiini, didanosini ja zidovudiini korral. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku *in utero* ja/või postnataalselt, valdavalt zidovudiini sisaldavate raviskeemide kasutamise korral. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on muutused verepildis (aneemia, neutropeenia) ja metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Need toimed olid sageli mööduvad. Harva on teatatud hilise tekkega närvisüsteemi häiretest (hüpertoonia, krampid, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired olid mööduvad või püsivad. Neid leide tuleb hinnata kõigil lastel, kes puutuvad kokku nukleosiidi ja nukleotiidi analoogidega *in utero* ja kellel esinevad tundmatu etioloogiaga rasked kliinilised leiud, eriti neuroloogilised leiud. Need leiud ei mõjuta retroviirusevastase ravi kasutamise riiklikke soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV-i vertikaalset ülekannet.

Kehakaal ja metaboolsed parameetrid

Retroviirusevastase ravi ajal võivad tekkida kehakaalu tõus ning vere lipiidide ja glükoosisalduse suurenemine. Need muutused võivad olla osa haiguse kontrollimisest ja elustiilist. Lipiidide puhul on mõned tõendid ravi toimest, kuid kaalutõusu kohta ei ole kindlaid tõendeid ühegi konkreetse ravi korral. Vere lipiidide ja glükoosisalduse jälgimiseks viidatakse kehtestatud HIV-i ravijuhistele. Lipiidide ainevahetushäireid tuleb ravida kliinilise vajaduse järgi.

Pankreatiit

Kirjeldatud on pankreatiidi teket, kuid selle põhjuslik seos abakaviiriraviga ei ole teada.

Kolmikravi nukleosiididega

Kui viiruse hulk veres on suur (>100 000 koopiat/ml), tuleb kaaluda abakaviiri, lamivudiini ja zidovudiini kombineeritud preparaadi kasutamist (vt lõik 5.1).

Kirjeldatud on viroloogilise ravivastuse puudumise ja resistentsuse tekke suurt esinemissagedust varajases staadiumis, kui abakaviiri kombineeriti tenofoviirdisoproksiilfumaraadi ja lamivudiiniga üks kord päevas manustatava raviskeemina.

Maksahaigus

Tõsiste maksahaigustega patsientidel ei ole Ziagen'i ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud. Ziagen'i ei ole soovitatav kasutada mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Eelneva maksa düsfunktsiooniga, sealhulgas kroonilise aktiivse hepatiidiga patsientidel esineb retroviirusevastase kombinatsioonravi ajal sagedamini maksa funktsioonihäireid ja neid patsiente tuleb jälgida standardse praktika kohaselt. Kui taolistel patsientidel esinevad maksahaiguse süvenemise ilmingud, tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

Kroonilise B- või C-hepatiidi viiruse koinfektsiooniga patsiendid

Kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, kes saavad retroviirustevastast kombinatsioonravi, on suurem risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksaga seotud kõrvaltoimete tekkeks. Kui patsiendid saavad B- või C-hepatiidi tõttu samaaegselt viirusevastast ravi, juhenduge ühtlasi nende ravimpreparaatide kohta käivast informatsioonist.

Neeruhaigus

Ziagen'it ei tohi manustada lõpp-staadiumis neeruhaigusega patsientidele (vt lõik 5.2).

Abiained

Ziagen'i suukaudne lahus sisaldab 340 mg/ml sorbitooli. Annustamisjuhiste järgimisel sisaldab 15 ml annus umbes 5 g sorbitooli. Seda ravimit ei tohi võtta patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik fruktoositalumatus. Sorbitoolil võib olla kerge lahtistav toime. Sorbitooli kalorsus on 2,6 kcal/g. Ziagen'i suukaudne lahus sisaldab ka metüülparahüdrosübensoati ja propüülparahüdrosübensoati, mis võivad põhjustada allergilise reaktsiooni (sealhulgas hilist tüüpi allergilisi reaktsioone).

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ziagen'i suukaudne lahus sisaldab 50 mg/ml propüleenglükooli. Kui ravimit võtta vastavalt annustamissoovitustele, sisaldab iga 15 ml annus ligikaudu 750 mg propüleenglükooli.

- Koosmanustamine mis tahes alkoholdehüdrogenaasi substraadiga, näiteks etanooliga, võib alla 5-aastastel lastel põhjustada kõrvaltoimeid.
- Kuigi propüleenglükool ei põhjusta loomadel ega inimestel reproduktiiv- või arengutoksilisust, võib see jõuda looten ja seda leiti piimast. Sellest tulenevalt tuleks kaaluda propüleenglükooli manustamist rasedatele või imetavatele patsientidele pärast konkreetse patsiendi kasu ja riski hindamist.
- Neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega patsiente on vaja jälgida, kuna on teatatud mitmesugustest propüleenglükooliga seotud kõrvaltoimetest, nagu neerufunktsiooni häired (äge tubulaarne kroos), äge neerupuudulikkus ja maksafunktsiooni häired.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis carinii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on kirjeldatud ka autoimmuunseid häireid (näiteks Gravesi tõbe ja autoimmuunset hepatiiti); kuid kirjeldatud aeg häirete avaldumiseni on varieeruvam ja need võivad ilmneda mitu kuud pärast ravi alustamist.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusevastast

ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

Oportunistlikud infektsioonid

Ziagen'it või muud retroviiruste vastast ravi saavatel patsientidel võivad tekkida oportunistlikud infektsioonid või muud HIV-infektsiooni tüsistused. Seetõttu peavad patsiendid olema HIV-infektsiooniga seotud haiguste ravile spetsialiseerunud arstide hoolika järelevalve all.

Kardiovaskulaarsed tüsistused

Kuigi abakaviiri kliinilistest ja vaatlusuringutest saadud andmed näitavad vastuolulisi tulemusi, viitavad mitmed uuringud kardiovaskulaarsete tüsistuste (eriti müokardiinfarkti) suurenenud riskile abakaviiriga ravi saavate patsientide seas. Seetõttu tuleb Ziagen'i määramisel rakendada meetmeid, et viia miinimumini kõik modifitseeritavad riskitegurid (nt suitsetamine, hüpertensioon ja hüperlipideemia).

Lisaks tuleb suure kardiovaskulaarse riskiga patsientide ravimisel kaaluda muid ravivõimalusi abakaviiri sisaldava raviskeemi asemel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

P450 poolt vahendatud koostoimete tekkevõimalus abakaviiri ja teiste ravimite vahel on väike. *In vitro* uuringud on näidanud, et abakaviir võib inhibeerida tsütokroom P450 1A1 (CYP1A1). P450 ei mõjuta oluliselt abakaviiri metabolismi ja abakaviir ei inhibeeri olulisel määral tsütokroom CYP3A4 kaudu toimuvat metabolismi. Samuti on *in vitro* näidatud, et abakaviir ei inhibeeri kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides CYP3A4, CYP2C9 ja CYP2D6 isoensüüme. Seetõttu on koostoimete tekkevõimalus retroviiruste vastaste proteaasi inhibiitorite ja teiste peamiselt P450 kaudu metaboliseeruvate ravimite vahel väike. Kliinilised uuringud on näidanud, et abakaviiri, zidovudiini ja lamivudiini vahel kliiniliselt olulisi koostoimeid ei esine.

Tugevad ensüüme indutseerivad ravimid nagu rifampitsiin, fenobarbitaal ja fenütoiin võivad seoses toimega üle UDP-glükuronültransferaasi kergelt vähendada abakaviiri plasmakontsentratsiooni.

Etanool: Samaaegne etanooli kasutamine mõjutab abakaviiri metabolismi, mille tulemusena suureneb abakaviiri AUC umbes 41% võrra. Neid muutusi ei hinnatud kliiniliselt oluliseks. Abakaviir ei avalda mõju etanooli metabolismile.

Metadoon: Farmakokineetika uuringus, mille käigus manustati metadooni koos abakaviiriga annuses 600 mg kaks korda päevas, täheldati abakaviiri C_{max} vähenemist 35% ja t_{max} pikenemist ühe tunni võrra, kuid AUC jäi muutumatuks. Muutusi abakaviiri farmakokineetika osas ei hinnatud kliiniliselt oluliseks. Samas uuringus suurenes abakaviiri toimele metadooni keskmine süsteemne kliirens 22% võrra. Seetõttu ei saa välistada ravimit metaboliseerivate ensüümide indutseerimist. Metadooni ja abakaviiriga ravitavaid patsiente tuleb jälgida võõrutusnähtude suhtes, mis viitavad liiga väikesele annusele, kuna mõnikord võib vajalikuks osutuda metadooni annuse korduv tiitrimine.

Retinoidid: Retinoidid metaboliseeruvad alkoholi dehüdrogenaasi kaudu. Koostoimed abakaviiriga on võimalikud, kuid neid ei ole uuritud.

Riotsiguaat: *In vitro* pärsib abakaviir CYP1A1. Riotsiguaadi ühe annuse (0,5 mg) samaaegne manustamine HIV-iga patsientidele, kes saavad kombinatsioonravi abakaviiri/dolutegraviiri/lamivudiiniga (600 mg/50 mg/300 mg üks kord ööpäevas), põhjustas riotsiguaadi AUC(0-∞) ligikaudu kolmekordse suurenemise võrreldes tervetel vabatahtlikel varasema

riotsiguaadi AUC(0-∞)-ga. Riotsiguaadi annust võib olla vajalik vähendada. Vt riotsiguaadi väljakirjutamise teavet annustamise soovitustega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kui retroviirusevastaseid ravimeid otsustatakse kasutada HIV-infektsiooni raviks rasedatel ning seega HIV vertikaalse ülekande riski vähendamiseks vastsündinule, tuleb üldreeglina arvesse võtta nii loomkatsetest saadud andmeid kui ka rasedatega saadud kliinilist kogemust.

Loomkatsetes on toksiline toime arenevale embrüole või lootele tõestust leidnud rottidel, kuid mitte küülikutel (vt lõik 5.3). Loomkatsetes on näidatud, et abakaviir on kartsinogeenne (vt lõik 5.3). Nende leidude kliiniline tähtsus inimesele on teadmata. Inimestel läbivad abakaviir ja/või tema metaboliidid platsentaarbarjääri.

Rasedate kohta saadud andmed (enam kui 800 raseda andmed ravimi kasutamise kohta esimesel trimestril ning enam kui 1000 raseda andmed ravimi kasutamise kohta teisel ja kolmandal trimestril) näitavad, et abakaviir ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Nende andmete põhjal ei ole väärarengute tekkerisk inimestel tõenäoline.

Mitokondriaalne düsfunktsioon

In vitro ja *in vivo* on demonstreeritud, et nukleosiidi ja nukleotiidi analoogid põhjustavad erineva raskusega mitokondrite kahjustust. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel väikelastel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku üsasiseselt ja/või pärast sündi (vt lõik 4.4).

Imetamine

Abakaviir ja tema metaboliidid erituvad lakteerivate rottide piima. Abakaviir eritub ka inimese rinnapiima. Puuduvad andmed abakaviiri ohutuse kohta alla 3 kuu vanustel imikutel. HIV-infektsiooniga naistel ei soovitata last rinnaga toita, et vältida HIV ülekannet.

Fertiilsus

Loomkatsetes on näidatud, et abakaviiril puudub toime fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Paljude kirjeldatud kõrvaltoimete puhul on ebaselge, kas need on seotud Ziagen'i, mitmesuguste teiste HIV-infektsiooni raviks kasutatavate preparaatidega või tekkinud haigusprotsessi tulemusena. Paljusid allpool loetletud kõrvaltoimeid esineb sageli (iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, palavik, letargia, lööve) abakaviiriga seotud ülitundlikkusega patsientidel. Seetõttu tuleb ükskõik millise nimetatud sümptomi ilmne misel hinnata patsienti hoolikalt ülitundlikkuse suhtes (vt lõik 4.4). Väga harva on multiformset erüteemi, Stevensi-Johnsoni sündroomi või toksilist epidermaalset nekrolüüsi kirjeldatud juhul, kui abakaviiriga seotud ülitundlikkust ei õnnestunud välistada. Sellistel juhtudel tuleb abakaviiri sisaldavate ravimite kasutamine püsivalt lõpetada.

Paljud kõrvaltoimed ei ole olnud raviga piirduvad. Kõrvaltoimete esinemissagedus on esitatud järgmiselt: väga sage (>1/10), sage (>1/100 kuni <1/10), aeg-ajalt (>1/1000 kuni <1/100), harv (>1/10 000 kuni <1/1000) väga harv (<1/10 000).

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: isutus

Väga harv: laktatsidoos

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus

Harv: pankreatiit

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: lööve (ilma süsteemsete sümptomiteta)

Väga harv: multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermolüüs

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: palavik, letargia, väsimus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Abakaviiriga seotud ülitundlikkus

Järgnevalt on loetletud selle ülitundlikkusreaktsiooni nähud ja sümptomid. Neid on täheldatud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel perioodil. Tumedas kirjas on kõrvaltoimed, mida kirjeldati **vähemalt 10%-l** ülitundlikkusreaktsiooniga patsientidest.

Peaaegu kõigi ülitundlikkusreaktsioonide puhul esinevad osana sündroomist palavik ja/või lööve (tavaliselt makulopapulaarne või urtikaarne), kuid on esinenud ka ilma lööbe või palavikuta reaktsioone. Muude põhisümptomite hulka kuuluvad seedetrakti, hingamisteede või süsteemsed sümptomid, nagu letargia ja halb enesetunne.

<i>Nahk</i>	Lööve (tavaliselt makulopapulaarne või urtikaarne)
<i>Seedetrakt</i>	Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu , suuõõne haavandid
<i>Hingamisteed</i>	Hingeldus, köha , kurguvalu, täiskasvanute respiratoorse distressi sündroom, hingamispuudulikkus
<i>Muud</i>	Palavik, letargia, halb enesetunne , tursed, lümfisõlmede suurenemine, vererõhu langus, konjunktiviit, anafülaksia
<i>Närvisüsteem/psüühika</i>	Peavalu , paresteesia
<i>Verepilt</i>	Lümfopeenia
<i>Maks/pankreas</i>	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine , hepatiit, maksapuudulikkus
<i>Lihask-skeletisüsteem</i>	Lihaskvalu , harva müolüüs, liigesvalu, kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine
<i>Urotrakt</i>	Kreatiniinisalduse suurenemine, neerupuudulikkus

Ülitundlikkusreaktsiooniga seotud sümptomid süvenevad ravi jätkumisel ning võivad olla eluohtlikud ja harvadel juhtudel lõppeda surmaga.

Abakaviirravi taaslustamine pärast abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni esinemist viib sümptomite kiire taastekkeni tundide jooksul. Korduv ülitundlikkusreaktsioon on tavaliselt raskem kui esialgne ning selle näol võib olla tegemist eluohtliku vererõhu languse ja surmaga. Abakaviirravi taaslustamise järgselt on harva sarnased reaktsioonid tekkinud ka patsientidel, kellel esines enne abakaviirravi lõpetamist ainult üks ülitundlikkuse põhisümptomitest (vt eespool). Väga harvadel juhtudel on sarnaste reaktsioonide teket kirjeldatud pärast ravi taaslustamist patsientidel, kellel ravi katkestamisele ei eelnenud mingeid ülitundlikkusreaktsiooni sümptomeid (st eelnevalt abakaviiri talunud patsientidel).

Metaboolsed näitajad

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on kirjeldatud ka autoimmuunseid häireid (näiteks Gravesi tõbe); kuid kirjeldatud aeg haiguse avaldumiseni on varieeruvam ja haigus võib ilmneda mitu kuud pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Osteonekroos

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusevastast ravi. Selle kõrvaltoime esinemise sagedus pole teada (vt lõik 4.4).

Muutused laboratoorseses analüüsides

Kontrollitud kliinilistes uuringutes esines Ziagen-raviga seotud laboratoorseid kõrvalekaldeid harv, nende esinemissageduse osas puudus erinevus Ziagen-ravi saanud patsientide ja kontrollgrupi vahel.

Lapsed

Uuringusse ARROW (COL105677) kaasati 1206 HIV-infektsiooniga last vanuses 3 kuud kuni 17 aastat, kellest 669 said abakaviiri ja lamivudiini kas üks või kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.1). Üks või kaks korda ööpäevas ravi saanud lastel ei ole täheldatud täiendavaid ohutusriske võrreldes täiskasvanutega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes on Ziagen'it manustatud ühekordsetes annustes kuni 1200 mg ja ööpäevastes annustes kuni 1800 mg. Ei ole kirjeldatud muid kõrvaltoimeid peale nende, mida on täheldatud tavaannuste puhul. Suuremate annuste toime ei ole teada. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida mürgistusnähtude suhtes (vt lõik 4.8) ning vajadusel rakendada toetavat ravi. Ei ole teada, kas abakaviir on peritoneaal- või hemodialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: nukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AF06

Toimemehhanism

Abakaviir on nukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitor. See on tugev selektiivne HIV-1 ja HIV-2 inhibiitor. Abakaviir metaboliseerub rakusiseselt aktiivseks metaboliidiks karboviir-5'-trifosfaadiks (TP). *In vitro* uuringud on näidanud, et abakaviiri toimemehhanism seisneb HIV pöördraskriptaasi inhibeerimises, mille tulemuseks on ahela katkemine ja viiruse replikatsioonitsükli katkestamine. Abakaviiri viirusevastasele toimele rakukultuuris ei avaldanud antagonistlikku toimet selle kombineerimine nukleosiidsete pöördraskriptaasi inhibiitorite (NRTId) didanosini, emtritsitabiini, lamivudiini, stavudiini, tenofoviiri või zidovudiini, mittenukleosiidse pöördraskriptaasi inhibiitori (NNRTI) nevirapiini või proteaasi inhibiitori (PI) amprenaviiriga.

Resistentsus

In vitro resistentsus: *In vitro* on välja selgitatud ka abakaviirile resistentsed HIV-1 tüved, nende puhul on resistentsus seotud spetsiifiliste genotüübiliste muutustega pöördraskriptaasi kodeerivas regioonis (koodonid M184V, K65R, L74V ja Y115F). Viiruste resistentsus abakaviiri suhtes areneb *in vitro* suhteliselt aeglaselt, “metsikut” tüüpi viiruse EC₅₀ kliiniliselt oluliseks suurenemiseks on vajalikud korduvad mutatsioonid.

In vivo resistentsus (varem ravi mittesaanud patsiendid): Isolaatides, mis saadi enamikelt patsientidelt, kellel puudus viroloogiline ravivastus abakaviiri sisaldava raviskeemi kasutamisel keskses kliinilistes uuringutes, täheldati NRTIga seotud muutuste puudumist algväärtusest (45%) või ainult M184V või M184I selektsiooni (45%). M184V või M184I selektsiooni üldine esinemissagedus oli suur (54%), harvem esines L74V (5%), K65R (1%) ja Y115F (1%) selektsiooni. On leitud, et zidovudiini lisamisel raviskeemi väheneb L74V and K65R selektsiooni sagedus abakaviiri juuresolekul (koos zidovudiiniga: 0/40, ilma zidovudiiniga: 15/192, 8%).

Ravi	Abakaviir + Combivir ¹	Abakaviir + lamivudiin + NNRTI	Abakaviir + lamivudiin + PI (või PI/ritonaviir)	Kokku
Uuritavate arv	282	1094	909	2285
Ravi viroloogiliste ebaõnnestumiste arv	43	90	158	291
Raviaegsete genotüüpide arv	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%)
TAMid ³	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir on lamivudiini ja zidovudiini fikseeritud annuste kombinatsioon

2. Hõlmab kolme mitteviroloogilist ebaõnnestumist ja nelja kinnitamata viroloogilist ebaõnnestumist.

3. ≥1 tümidiini analoogmutatsiooniga (TAM) uuritavate arv.

TAMid võivad selekteeruda juhul, kui tümidiini analooge kasutatakse koos abakaviiriga. Kuue kliinilise uuringu metaanalüüsi põhjal ei selekteerunud TAME abakaviiri ilma zidovudiini sisaldavate raviskeemide puhul (0/127), kuid need selekteerusid abakaviiri ja tümidiini analoogi zidovudiini sisaldavate raviskeemide puhul (22/86, 26%).

In vivo resistentsus (ravikogemusega patsiendid): Abakaviiri suhtes tundlikkuse kliiniliselt olulist vähenemist on demonstreeritud kliinilistes isolaatides, mis on saadud kontrollimatu viiruse replikatsiooniga patsientidelt, keda on eelnevalt ravitud teiste nukleosiidi inhibiitoritega ja kes on nende suhtes resistentsed. Viie kliinilise uuringu (kus abakaviir lisati ravitoime tugevdamiseks) metaanalüüsi põhjal esines 166 patsiendist 123-l (74%) M184V/I, 50-l (30%) T215Y/F, 45-l (27%) M41L, 30-l (18%) K70R ja 25 (15%) D67N. K65R ei esinenud ning L74V ja Y115F esines harva ($\leq 3\%$). Genotüübi prognoostilise väärtuse logistilise regressiooni mudel (kohandatud ravieelse plasma HIV-1 RNA [vRNA], CD4+ rakkude arvu, eelnevate retroviirusevastaste ravikuuride arvu ja kestuse järgi) näitas 3 või enama NRTI resistentsusega seotud mutatsiooni olemasolu, mida seostati vähenenud ravivastusega 4. nädalal ($p=0,015$) või 4 või enam mutatsiooni 24. nädalal ($p\leq 0,012$). Suurt resistentsust abakaviiri suhtes põhjustavad lisaks 69 insertiooni kompleks või Q151M mutatsioon, mis tavaliselt esineb kombinatsioonis mutatsioonidega A62V, V75I, F77L ja F116Y.

Ravieelne pöördtranskriptaasi mutatsioon	Nädal 4 (n = 166)		
	n	Keskmine muutus vRNA (log ₁₀ c/ml)	Protsent, kellel on <400 koopiat/ml vRNA
Puudub	15	-0,96	40%
Ainult M184V	75	-0,74	64%
Ükskõik milline üks NRTI mutatsioon	82	-0,72	65%
Ükskõik millised kaks NRTIga seotud mutatsiooni	22	-0,82	32%
Ükskõik millised kolm NRTIga seotud mutatsiooni	19	-0,30	5%
Neli või enam NRTIga seotud mutatsiooni	28	-0,07	11%

Fenotüübiline resistentsus ja ristresistentsus: Fenotüübiline resistentsus abakaviiri suhtes vajab M184V mutatsiooni koos vähemalt ühe teise abakaviirile selekteerunud mutatsiooniga või M184V koos mitme TAMiga. Fenotüübiline ristresistentsus teiste NRTIde suhtes on ainult M184V või M184I mutatsiooni puhul piiratud. Säilib zidovudiini, didanosini, stavudiini ja tenofoviiri retroviirusevastane aktiivsus selliste HIV-1 variantide vastu. M184V olemasolu koos K65R mutatsiooniga põhjustab ristresistentsust abakaviiri, tenofoviiri, didanosini ja lamivudiini vahel ning M184V koos L74V mutatsiooniga põhjustab ristresistentsust abakaviiri, didanosini ja lamivudiini vahel. M184V olemasolu koos Y115F mutatsiooniga põhjustab ristresistentsust abakaviiri ja lamivudiini vahel. Abakaviiri kasutamisel võib juhinduda praegu soovitatavatest resistentsuse algoritmidest.

Ristuv resistentsus abakaviiri ja teistesse ravimrühmadesse kuuluvate retroviirusevastaste ravimite (proteaasi inhibiitorite või mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorite) vahel on ebatõenäoline.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ziagen'i efektiivsust on peamiselt demonstreeritud uuringutes, kus osalesid varem ravi mittesaanud täiskasvanud patsiendid, kes said 300 mg abakaviiri kaks korda päevas kombinatsioonis zidovudiini ja lamivudiiniga.

Kaks korda päevas (300 mg) manustamine:

- *Varem ravi mittesaanud täiskasvanud*

Abakaviiri, lamivudiini ja zidovudiini kombinatsiooniga ravitud täiskasvanute seas oli sedastamatu viiruse hulga (<400 koopia/ml) patsiente ligikaudu 70% (ITT analüüs 48 nädala möödudes) koos CD4 rakkude arvu vastava suurenemisega.

Ühes täiskasvanutel teostatud randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus võrreldi omavahel abakaviiri, lamivudiini ja zidovudiini kombinatsiooni ning indinaviiri, lamivudiini ja zidovudiini kombinatsiooni. Kuna palju patsiente katkestas ravi enneaegselt (48. nädalaks katkestas randomiseeritud ravi 42% patsientidest), ei ole võimalik teha lõppjärelduki raviskeemide võrdlemisel. Kuigi abakaviiri ja indinaviiri sisaldavad kombinatsioonid olid sarnase viirusevastase toimega patsientide arvu osas, kellel saavutati mittesedastatav viiruse hulk (≤ 400 koopia/ml; abakaviiri ja indinaviiri kombinatsioonide puhul olid tulemused ITT (vastavalt määratud ravile) analüüsil vastavalt 47% ja 49% ning AT (vastavalt saadud ravile) analüüsil 86% ja 94%), osutus indinaviiri sisaldav kombinatsioon paremaks eelkõige suure viiruse hulga patsientide alagrupid (>100 000 koopia/ml uuringu alustamisel; ITT 46% ja 55% ning AT 84% ja 93% vastavalt abakaviiri ja indinaviiri puhul).

Mitmekeskuselises topeltpimedas kontrollitud uuringus (CNA30024) randomiseeriti 654 varem retroviirusevastast ravi mittesaanud HIV-infektsiooniga patsienti saama kas 300 mg abakaviiri kaks korda päevas või 300 mg zidovudiini kaks korda päevas kombinatsioonis 150 mg lamivudiiniga kaks korda päevas ja 600 mg efavirensiga üks kord päevas. Topeltpimeravi kestus oli vähemalt 48 nädalat. ITT (vastavalt määratud ravile) analüüsil saavutas 48. nädalaks viroloogilise ravivastuse (plasma HIV-1 RNA ≤ 50 koopia/ml) 70% abakaviiri grupi patsientidest ja 69% zidovudiini grupi patsientidest (ravierinevuse punkthinnang: 0,8; 95% usaldusintervall -6,3, 7,9). AT (vastavalt saadud ravile) analüüsil oli erinevus ravigruppide vahel märgatavam (88% patsientidest abakaviiri grupis ja 95% zidovudiini grupis; ravierinevuse punkthinnang: -6,8; 95% usaldusintervall -11,8, -1,7). Samas ühtisid mõlema analüüsi tulemused järelduse osas, et kummaski ravigrupis ei olnud efektiivsus väiksem.

ACTG5095 oli randomiseeritud (1 : 1 : 1) topeltpime platseebokontrolliga uuring 1147-l HIV-1 infektsiooniga varasemalt retroviirustevastast ravi mittesaanud täiskasvanud patsientidel, milles võrreldi kolme raviskeemi: zidovudiin (ZDV), lamivudiin (3TC), abakaviir (ABC), efavirens (EFV) vs. ZDV/3TC/EFV vs. ZDV/3TC/ABC. Pärast keskmiselt 32-nädalast jälgimisperioodi oli kolmikravi kolme nukleosiidiga (ZDV/3TC/ABC) sõltumatult lähtetaseme viiruste hulgast ($<või> 100\ 000$ koopiat/ml) viroloogiliselt halvemate tulemustega kui kaks ülejäänud raviskeemi. Ravi viroloogilist ebaõnnestumist (uuringus defineeritud kui HIV RNA > 200 koopiat/ml) täheldati 26%-l patsientidest ZDV/3TC/ABC grupis, 16%-l patsientidest ZDV/3TC/EFV grupis ja 13%-l patsientidest nelja ravimi grupis. 48. nädalal oli patsientide osakaal, kellel HIV RNA oli < 50 koopiat/ml, ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV ja ZDV/3TC/ABC/EFV gruppides vastavalt 63%, 80% ja 86%. Uuringu ohutuse jälgimise komitee peatas 48. nädalal uuringu jätkamise ZDV/3TC/ABC grupis ravi viroloogilise ebaõnnestumise suurema esinemissageduse tõttu. Kahes ülejäänud grupis jätkati pimeuuringut. Pärast keskmiselt 144-nädalast jälgimisperioodi täheldati ravi viroloogilist ebaõnnestumist 25%-l patsientidest ZDV/3TC/ABC/EFV grupis ja 26%-l patsientidest ZDV/3TC/EFV grupis. Raviperioodi osas, mis kulus esimese viroloogilise ebaõnnestumiseni, ei täheldatud kahe uuringugrupi vahel statistiliselt olulist erinevust ($p = 0,73$; *log-rank*-test). Antud uuringus ei suurendanud ABC lisamine ZDV/3TC/EFV-le olulisel määral ravi efektiivsust.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Ravi viroloogiline ebaõnnestumine (HIV RNA > 200 koopiat/ml)	32 nädalat	26%	16%	13%
	144 nädalat	-	26%	25%
Ravi viroloogiline õnnestumine (48. nädalal HIV RNA < 50 koopiat/ml)		63%	80%	86%

- *Varem ravi saanud täiskasvanud*

Varem mõõdukat retroviiruste vastast ravi saanud täiskasvanutel viis abakaviiri lisamine kombineeritud retroviiruste vastasele ravile viiruse hulga mõõdukalt suurema vähenemiseni (keskmine muutus 0,44 log₁₀ koopiat/ml 16. nädalal).

Varem intensiivset nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitoritega ravi saanud patsientidel on abakaviiri efektiivsus väga väike. Ravimi kasutamisel osana uuest kombineeritud raviskeemist sõltub efektiivsuse tase eelnenud ravi olemusest ja kestusest, mille käigus võib olla välja kujunenud HIV-1 variantide ristuv resistentsus abakaviiri suhtes.

Üks kord päevas (600 mg) manustamine:

- *Varem ravi mittesaanud täiskasvanud*

Abakaviiri üks kord päevas manustatavat raviskeemi toetab 48-nädalane mitmekeskuseline topelttime kontrollitud uuring (CNA30021), kus osales 770 varem ravi mittesaanud HIV-infektsiooniga täiskasvanut. Tegemist oli peamiselt asümptomaatiliste HIV-infektsiooniga patsientidega – CDC (USA haiguste kontrolli ja ennetamise keskus) staadium A. Nad randomiseeriti saama kas abakaviiri annuses 600 mg üks kord päevas või 300 mg kaks korda päevas kombinatsioonis efavirensi ja lamivudiiniga, mida manustati üks kord päevas. Mõlema raviskeemi puhul täheldati sarnast kliinilist efektiivsust (ravierinevuse punkthinnang -1,7; 95% usaldusintervall -8,4, 4,9). Nende tulemuste põhjal võib 95% usaldusväärsusega järeldada, et tõeline erinevus ei ole üle 8,4% kaks korda päevas manustatava raviskeemi kasuks. See potentsiaalne erinevus on piisavalt väike järeldamiseks, et abakaviiri üks kord päevas manustamine ei ole vähem efektiivne abakaviiri kaks korda päevas manustamisest.

Viroloogilise ravivastuse puudumise (viiruse hulk >50 koopiat/ml) madal üldine esinemissagedus oli sarnane nii üks kui kaks korda päevas manustatava ravi grupis (vastavalt 10% ja 8%). Väikeses genotüübilise analüüsi valimis esines nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitoritega seotud mutatsioone sagedamini üks kord päevas kui kaks korda päevas manustatava abakaviiri raviskeemi puhul. Sellest uuringust saadud väheste andmete tõttu ei saa teha kindlaid järeldusi. Pikaajalised andmed abakaviiri kasutamise kohta üks kord päevas manustatava raviskeemina (üle 48 nädala) on praegu piiratud.

- *Varem ravi saanud täiskasvanud*

Uuringus CAL30001 randomiseeriti 182 varem ravi saanud patsienti, kellel puudus viroloogiline ravivastus, ja nad said raviks kas abakaviiri/lamivudiini fikseeritud annuste kombinatsiooni üks kord päevas või abakaviiri 300 mg kaks korda päevas pluss lamivudiini 300 mg üks kord päevas kombinatsioonis tenofoviiri ja proteaasi inhibiitori või mittenukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitoriga 48 nädala jooksul. Tulemused näitavad, et fikseeritud annuste kombinatsiooni grupp ei jäänud alla kaks korda päevas manustatava abakaviiri grupile, mida näitas HIV-1 RNA taseme sarnane langus, mõõdetuna keskmine kõveraallane pindala miinus algväärtus järgi (AAUCMB, vastavalt -1,65

\log_{10} koopiat/ml versus $-1,83 \log_{10}$ koopiat/ml, 95% usaldusintervall $-0,13, 0,38$). Patsientide arv, kellel HIV-1 RNA tase oli <50 koopia/ml (50% versus 47%) ja <400 koopia/ml (54% versus 57%), oli samuti mõlemas grupis sarnane (ITT populatsioon). Ent kuna selles uuringus osalesid ainult mõõdukalt ravi saanud patsiendid ning puudus gruppidevaheline tasakaal esialgse viiruse hulga osas, tuleb neid tulemusi tõlgendada ettevaatusega.

Uuringus ESS30008 randomiseeriti 260 viroloogilise supressiooniga patsienti, kes said esmavaliku raviks 300 mg abakaviiri pluss 150 mg lamivudiini kaks korda päevas ja proteaasi inhibiitorit või mittenukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitorit, jätkama seda raviskeemi või üle minema abakaviiri/lamivudiini fikseeritud annuste kombinatsiooni pluss proteaasi inhibiitori või mittenukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitori kasutamisele 48 nädala jooksul. Tulemuste kohaselt saavutati fikseeritud annuste kombinatsiooni grupis sarnane (mitte halvem) viroloogiline ravivastus kui abakaviiri pluss lamivudiini grupis: see baseerus patsientide arvul, kellel HIV-1 RNA tase oli <50 koopia/ml (vastavalt 90% ja 85%, 95% usaldusintervall $-2,7, 13,5$).

Lisainformatsioon:

Ziagen'i ohutust ja efektiivsust mitmetes erinevaid ravimeid sisaldavates kombineeritud raviskeemides ei ole täielikult hinnatud (eriti kombinatsioone mittenukleosiid-pöördraskriptaasi inhibiitoritega).

Abakaviir tungib tserebrospinaalvedelikku (vt lõik 5.2) ning vähendab HIV-1 RNA taset tserebrospinaalvedelikus. Samas ei täheldatud toimet neuropsühholoogilisele talitlusele, kui seda manustati AIDSiiga seotud dementsusega patsientidele.

Lapsed:

Abakaviiri ja lamivudiini üks ja kaks korda ööpäevas manustamise randomiseeritud võrdlus viidi läbi randomiseeritud mitmekeskuselises kontrolliga uuringus HIV-infektsiooniga lastel. Uuringusse ARROW (COL105677) kaasati 1206 last vanuses 3 kuud kuni 17 aastat, kellele annustati ravimeid kehakaalu alusel vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni ravijuhistes (HIV-infektsiooni retroviirusevastane ravi imikutel ja lastel, 2006) soovitatule. Pärast 36 nädalat kestnud ravi abakaviiri ja lamivudiiniga kaks korda ööpäevas randomiseeriti 669 sobivat uuritavat jätkama kaks korda ööpäevas manustatavat ravi või minema üle abakaviiri ja lamivudiini manustamisele üks kord ööpäevas vähemalt 96 nädala jooksul. Sellest uuringust ei saadud kliinilisi andmeid alla ühe aasta vanuste laste kohta. Tulemuste kokkuvõtte on toodud allolevas tabelis:

Viroloogiline ravivastus plasma HIV-1 RNA alla 80 koopiat/ml alusel 48. nädalal ja 96. nädalal abakaviiri + lamivudiini manustamisel üks versus kaks korda ööpäevas uuringus ARROW (vaatlusanalüüs)

	Kaks korda ööpäevas N (%)	Üks kord ööpäevas N (%)
0-nädal (pärast ≥ 36 nädalat kestnud ravi)		
Plasma HIV-1 RNA <80 k/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Riski erinevus (üks kord ööpäevas-kaks korda ööpäevas)	-4,8% (95% CI -11,5% kuni +1,9%), p=0,16	
48. nädal		
Plasma HIV-1 RNA <80 k/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Riski erinevus (üks kord ööpäevas-kaks korda ööpäevas)	-1,6% (95% CI -8,4% kuni +5,2%), p=0,65	

96. nädal		
Plasma HIV-1 RNA <80 k/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Riski erinevus (üks kord ööpäevas-kaks korda ööpäevas)	-2,3% (95% CI -9,3% kuni +4,7%), p=0,52	

Abakaviiri + lamivudiini üks kord ööpäevas manustanud rühm oli samaväärne ravimit kaks korda ööpäevas manustanud rühmaga vastavalt eelnevalt kindlaks määratud samaväärsuse piirväärtusele -12% nii esmase tulemusnäitaja (<80 k/ml 48. nädalal) kui teise tulemusnäitaja (<80 k/ml 96. nädalal) ning ka kõikide teiste testitud läviväärtuste (<200 k/ml, <400 k/ml, <1000 k/ml) osas, mis kõik jäid igati nimetatud samaväärsuse piirväärtuse piiridesse. Alamrühma analüüsid, mis testisid üks ja kaks korda ööpäevas manustamise heterogeensust, ei näidanud soo, vanuse või viiruse hulga märkimisväärset mõju randomiseerimise ajal. Järeldused toetasid samaväärsust vaatamata analüüsi meetodile.

Eraldi uuringus, mis võrdles nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite avatud kombinatsioone (koos pimendatud nefinaviiriga või ilma) lastel, oli suuremal osal abakaviiri ja lamivudiini (71%) või abakaviiri ja zidovudiiniga (60%) ravitustest 48. nädalaks HIV-1 RNA tase ≤ 400 koopiat/ml, võrreldes lamivudiini ja zidovudiiniga ravitud patsientidega (47%) [p=0,09, ravikavatsuslik (ITT) analüüs]. Sarnaselt oli suuremal osal abakaviiri sisaldavaid kombinatsioone saanud lastest 48. nädalaks HIV-1 RNA tase ≤ 50 koopiat/ml (vastavalt 53%, 42% ja 28%, p=0,07).

Farmakokineetilises uuringus (PENTA 15) läksid neli viroloogilise kontrolli saavutanud alla 12 kuu vanust uuringus osalejat abakaviiri pluss lamivudiini sisaldava suukaudse lahuse manustamiselt kaks korda ööpäevas üle üks kord ööpäevas manustatavale raviskeemile. 48. nädalal oli kolmel uuritaval mittemääratav viiruse hulk ja ühel uuritaval oli HIV-RNA tase plasmas 900 koopiat/ml. Nendel uuritavatel ohutusega seotud probleeme ei täheldatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub abakaviir kiiresti ja hästi. Suukaudse abakaviiri absoluutne biosaadavus täiskasvanutel on umbes 83%. Pärast suukaudset manustamist on abakaviiri maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise keskmine aeg (t_{max}) umbes 1,5 tundi tablettide puhul ja umbes 1 tund lahuse puhul.

Tableti ja lahuse vahel AUC osas erinevusi ei ole. Terapeutilise annuse 300 mg kaks korda päevas puhul on abakaviiri keskmised (CV) püsikontsentratsiooni faasi C_{max} ja C_{min} vastavalt ligikaudu 3,00 $\mu\text{g/ml}$ (30%) ja 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (99%). Keskmine (CV) AUC 12-tunnise manustamisintervalli jooksul oli 6,02 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29%), mis on ekvivalentne ööpäevase AUC väärtusega ligikaudu 12,0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Suukaudse lahuse puhul on C_{max} väärtus veidi kõrgem kui tableti puhul. Pärast abakaviiri 600 mg tableti manustamist oli abakaviiri keskmine (CV) C_{max} ligikaudu 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28%) ja keskmine (CV) AUC_{∞} 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21%).

Toit aeglustas imendumist ja vähendas C_{max} väärtust, kuid ei mõjutanud üldist plasmakontsentratsiooni (AUC). Seetõttu võib Ziagen'it manustada koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Pärast veenisest manustamist oli jaotusruumala umbes 0,8 l/kg, mis näitab, et abakaviir tungib vabalt kudedesse. Uuringud HIV-infektsiooniga patsientidel on näidanud abakaviiri head penetratsiooni

tserebrospinaalvedelikku; TSV/plasma AUC suhe jääb vahemikku 30...44%. Kui abakaviiri manustatakse annuses 600 mg 2 korda päevas, on maksimaalse kontsentratsiooni väärtused 9 korda suuremad kui abakaviiri IC₅₀ (0,08 µg/ml või 0,26 µM).

In vitro plasmavalkudega seonduvuse uuringud näitavad, et terapeutiliste kontsentratsioonide puhul seondub abakaviir inimese plasmavalkudega vaid vähesel või mõõdukal määral (ca 49%). See näitab vähest tõenäosust teiste ravimitega koostoimete tekkeks väljatõrjumise teel seosest plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Abakaviir metaboliseerub peamiselt maksas, umbes 2% manustatud annusest eritub muutumatul kujul neerude kaudu. Inimesel toimub metabolism põhiliselt alkoholdehüdrogenaasi ja glükuronisatsiooni kaudu 5'-karboksüülhappeks ja 5'-glükuroniidiks, mis moodustavad umbes 66% manustatud annusest. Metaboliidid erituvad uriiniga.

Eritumine

Abakaviiri keskmine poolväärtusaeg on umbes 1,5 tundi. Pärast 300 mg abakaviiri kaks korda päevas korduvat suukaudset manustamist ei teki abakaviiri olulist kuhjumist. Abakaviiri eliminatsioon toimub metabolismi teel maksas, millele järgneb metaboliitide eritumine peamiselt uriiniga. Uriiniga eritub metaboliitidena või muutumatul kujul umbes 83% abakaviiri manustatud annusest. Ülejäänud osa eritub roojaga.

Rakusisene farmakokineetika

Uuringus, kus 20 HIV-infektsiooniga patsienti said 300 mg abakaviiri kaks korda päevas (enne 24-tunnist proovivõtmise perioodi manustati ainult üks 300 mg annus), oli geomeetriline keskmine terminaalne karboviir-TP intratsellulaarne poolväärtusaeg püsikontsentratsiooni faasis 20,6 tundi, võrreldes geomeetrilise keskmise abakaviiri plasma poolväärtusajaga 2,6 tundi. 27 HIV-infektsiooniga patsiendi osalusega ristuva ülesehitusega uuringus oli karboviir-TP intratsellulaarne ekspositsioon suurem 600 mg abakaviiri üks kord päevas (AUC_{24,ss} + 32 %, C_{max24,ss} + 99 % ja C_{min} + 18 %) kui 300 mg kaks korda päevas manustamisel. Üldiselt need andmed toetavad 600 mg abakaviiri üks kord päevas kasutamist HIV-infektsiooniga patsientide raviks. Lisaks on abakaviiri üks kord päevas manustatava raviskeemi efektiivsust ja ohutust demonstreeritud keskses kliinilises uuringus (CNA30021 – vt lõik 5.1 Kliiniline kogemus).

Patsientide erigrupid

Maksakahjustus

Abakaviir metaboliseerub peamiselt maksas. Abakaviiri farmakokineetikat on uuritud kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh skoor 5...6), kellele manustati ühekordne 600 mg annus: keskmine (vahemik) – AUC väärtus oli 24,1 (10,4 kuni 54,8) ug.h/ml. Tulemused näitasid, et abakaviiri AUC suurenes keskmiselt (90%CI) 1,89 korda [1,32; 2,70] ja eliminatsiooni poolväärtusaeg 1,58 korda [1,22; 2,04]. Abakaviiri plasmakontsentratsiooni olulise varieeruvuse tõttu kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole võimalik anda kindlat annuse vähendamise soovitusi. Abakaviiri ei ole soovitatav kasutada mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel.

Neerukahjustus

Abakaviir metaboliseerub peamiselt maksas, umbes 2% abakaviirist eritub muutumatul kujul neerude kaudu. Abakaviiri farmakokineetika lõpp-stadiumis neeruhaigusega patsientidel on sarnane normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Seetõttu ei ole neerukahjustuse korral vaja annust

vähendada. Vähesel kogemusel tuleb vältida Ziagen'i kasutamist lõpp-staadiumis neeruhaiguse korral.

Lapsed

Lastel teostatud kliiniliste uuringute andmeil imendub abakaviir kiiresti ja hästi pärast suukaudset lahuse ja tablettide manustamist lastele. Abakaviiri ekspositsioon plasmas on olnud sama mõlema ravimvormi puhul, kui neid manustatakse samas annuses. Lapsed, kes saavad abakaviiri suukaudset lahust vastavalt soovitatud annustamisskeemile, saavutavad täiskasvanutega sarnase abakaviiri ekspositsiooni plasmas. Lapsed, kes saavad abakaviiri suukaudseid tablette vastavalt soovitatud annustamisskeemile, saavutavad plasmas kõrgemad abakaviiri ekspositsiooni väärtused kui suukaudset lahust saavad lapsed, sest tableti ravimvormiga manustatakse suuremaid mg/kg annuseid.

Ebapiisavate ohutusandmete tõttu ei soovitata Ziagen'it kasutada alla 3-kuustel imikutel. Olemasolevad piiratud andmed näitavad, et suukaudse lahuse 2 mg/kg annuse manustamine alla 30 päeva vanustele vastündinutele viib sarnaste või suuremate AUC väärtuste saavutamiseni kui suukaudse lahuse 8 mg/kg annuse manustamine suurematele lastele.

Farmakokineetilised andmed saadi kolmest farmakokineetilisest uuringust (PENTA 13, PENTA 15 ja ARROW PK alamuuring), kuhu kaasati alla 12-aastased lapsed. Andmed on toodud allolevas tabelis:

Abakaviiri püsiseisundi plasma AUC (0-24) (µg.h/ml) väärtuste kokkuvõte ning üks ja kaks korda ööpäevas suukaudse manustamise statistilised võrdlused uuringute lõikes

Uuring	Vanuserühm	Geomeetriline keskmine abakaviiri 16 mg/kg üks kord ööpäevas manustamisel (95% CI)	Geomeetriline keskmine abakaviiri 8 mg/kg kaks korda ööpäevas manustamisel (95% CI)	Üks ja kaks korda ööpäevas manustamise võrdlus GLS keskmine suhe (90% CI)
ARROW PK alamuuring Osa 1	3...12 aastat (N=36)	15,3 (13,3...17,5)	15,6 (13,7...17,8)	0,98 (0,89; 1,08)
PENTA 13	2...12 aastat (N=14)	13,4 (11,8...15,2)	9,91 (8,3...11,9)	1,35 (1,19...1,54)
PENTA 15	3...36 kuud (N=18)	11,6 (9,89...13,5)	10,9 (8,9...13,2)	1,07 (0,92...1,23)

Uuringus PENTA 15 olid abakaviiri geomeetriselised keskmised plasma AUC(0-24) väärtused (95% CI) neljal alla 12 kuu vanusel uuritaval, kes läksid ravimi manustamiselt kaks korda ööpäevas üle ravimi manustamisele üks kord ööpäevas (vt lõik 5.1), 15,9 (8,86, 28,5) µg.h/ml ravimi manustamisel üks kord ööpäevas ja 12,7 (6,52, 24,6) µg.h/ml ravimi manustamisel kaks korda ööpäevas.

Eakad

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole abakaviiri farmakokineetikat uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Bakteriaalsetes testides ei olnud abakaviir mutageenne, kuid aktiivsust täheldati *in vitro* inimese lümfotsüütide kromosoomi aberratsioonide testis, hiire lümfoomirakkude testis ja *in vivo*

mikronukleuste testis. See on kooskõlas ka teiste nukleosiidi analoogide kohta teadaolevate andmetega. Need tulemused näitavad, et abakaviiril on suurte kontsentratsioonide puhul nii *in vitro* kui *in vivo* nõrk kromosoomi kahjustav potentsiaal.

Kartsinogeensuuringutes, kus abakaviiri manustati suu kaudu hiirtele ja rottidele, täheldati nii pahaloomuliste kui mitte-pahaloomuliste kasvajate esinemissageduse suurenemist. Pahaloomulisi kasvajaid leiti mõlema liigi isaste loomade eesnahanäärmetest ja emaste loomade kliitorinäärmetest, samuti isaste rottide kilpnäärmest ja emaste rottide maksast, kusepõiest, lümfisõlmedest ja nahaaluskoest lähtununa.

Enamik neist kasvajatest tekkis abakaviiri suurima annuse kasutamisel, mis hiirtel oli 330 mg/kg/päevas ja rottidel 600 mg/kg/päevas. Erandiks oli eesnahanäärmetest lährunud kasvaja, mis tekkis hiirtel annuse 110 mg/kg/päevas kasutamisel. Süsteemsed plasmakontsentratsioonid hiirtel ja rottidel, mis ei avaldanud ebasoodsat mõju, on 3...7 korda suuremad ravi ajal inimesel saavutatavast süsteemsest plasmakontsentratsioonist. Kuigi kartsinogeenne potentsiaal inimestel ei ole teada, lubavad need andmed arvata, et ravist saadav võimalik kasu ületab kartsinogeense riski.

Prekliinilistes toksilisuse uuringutes suurenes abakaviirravi toimele rottide ja ahvide maksa kaal. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada. Puuduvad kliiniliste uuringute andmed abakaviiri hepatotoksilise toime kohta. Lisaks ei ole inimesel täheldatud abakaviiri metabolismi autoinduktsiooni ega teiste maksas metaboliseeruvate ravimite metabolismi indutseerimist.

Pärast abakaviiri manustamist kahe aasta jooksul täheldati hiirte ja rottide südames kergelt müokardi degeneratsiooni. Süsteemsed plasmakontsentratsioonid olid 7...24 korda suuremad inimesel saavutatavast süsteemsest kontsentratsioonist. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes on toksilist toimet embrüole ja lootele täheldatud rottidel, kuid mitte küülikutel. Need leiud hõlmasid loote kehakaalu vähenemist, loote turseid ning skeletiväärarengute esinemissageduse suurenemist, varajast emakasisest surma ja surnultsünda. Nende leidude põhjal ei ole võimalik teha järeldusi abakaviiri teratogeense toime kohta.

Rottidega teostatud fertiilsusuuring on näidanud, et abakaviiril puudub mõju isaste ja emaste loomade viljakusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sorbitool 70% (E420)

Sahhariinnaatrium

Naatriumtsitraat

Veevaba sidrunhape

Metüülparahüdroksübensoaat (E218)

Propüülparahüdroksübensoaat (E216)

Propüleenglükool (E1520)

Maltodekstriin

Piimhape

Glütserüültriatsetaat

Kunstlikud maasika ning banaani maitseisandid

Puhastatud vesi

Naatriumhüdroksiid ja/või vesinikkloriidhape pH reguleerimiseks

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

Pärast pudeli esmakordset avamist: 2 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ziagen suukaudne lahus on suure tihedusega polüetüleenpudelis, mis on suletud lastekindla korgiga ja sisaldab 240 ml suukaudset lahust.

Pakend sisaldab ka polüetüleenist süstla adapterit ja 10 ml suukaudse annustamise süstalt, mis koosneb polüpropüleensilindrist (ml gradeeringuga) ja polüetüleenkolvist.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Suukaudse lahuse määratud annuse täpseks mõõtmiseks on kaasas plastikadapter ja suukaudse annustamise süstal. Adapter pannakse pudeli kaela sisse ja süstal adapterisse. Pudeli pööratakse ümber ja väljutatakse õige kogus.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/112/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 8. juuli 1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. märts 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Õhukese polümeerikattega tabletid

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

Suukaudne lahus

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamise ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

TABLETTIDE VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ziagen 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
abakaviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 300 mg abakaviiri (sulfaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 õhukese polümeerikattega, poolitusjoonega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Eemaldage pakendist infokaart, mis sisaldab tähtsat ohutusalast teavet

HOIATUS! Ülitundlikkusreaktsioonile viitavate sümptomite ilmnemisel kontakteeruge OTSEKOHE oma arstiga.

„Rebi siit“ (+ kinnitatud infokaart)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/112/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ziagen 300 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

TABLETTIDE BLISTERPAKENDI TEKST

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ziagen 300 mg
abakaviir

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

ViiV Healthcare BV

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

4. PARTII NUBER

Partii nr:

5. MUU

INFOKAARDI TEKST

POOL 1

TÄHTIS - INFOKAART
ZIAGEN (abakaviir) tabletid
Seda kaarti tuleb endaga kogu aeg kaasas kanda

Kuna Ziagen sisaldab abakaviiri, võib Ziagen'it kasutataval patsientidel tekkida ülitundlikkusreaktsioon (raskekujuline allergiline reaktsioon), mis **võib olla eluohtlik**, kui ZIAGEN-ravi jätkatakse. **KONTAKTEERUGE OTSEKOHE OMA ARSTIGA, et küsida nõu ZIAGEN-ravi katkestamise kohta juhul, kui:**

- 1) **teil tekib nahalööve VÕI**
- 2) **teil tekib üks või enam sümptomit vähemalt KAHEST järgnevast grupist**
 - palavik;
 - hingeldus, kurguvalu või köha;
 - iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus või kõhuvalu;
 - tugev väsimus, valud või üldine halb enesetunne.

Kui te olete ZIAGEN-ravi katkestanud selle reaktsiooni tõttu, **EI TOHI TE ENAM KUNAGI KASUTADA** Ziagen'it ega ühtegi teist abakaviiri sisaldavat ravimit (nt Kivexa't, Trizivir'i või Triumeq'i), kuna **tundide jooksul** võib tekkida eluohtlik vererõhu langus või surm.
(vt pöördel)

POOL 2

Kontakteeruge otsekohe oma arstiga, kui te arvate, et teil on tekkinud ülitundlikkusreaktsioon Ziagen'i suhtes. Märkige siia oma arsti kontaktandmed:

Doktor: Tel:

Kui te ei saa arstiga ühendust, pöörduge koheselt lähimasse haiglasse.

Lisaküsimuste tekkimisel Ziagen'i kohta kontakteeruge firmaga GlaxoSmithKline....Tel
(siia märkida firma kohalik nimi ja telefoninumber).

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SUUKAUDSE LAHUSE VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ziagen 20 mg/ml suukaudne lahus
abakaviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Suukaudse lahuse 1 ml sisaldab 20 mg abakaviiri (sulfaadina)

3. ABIAINED

Sisaldab muuhulgas sorbitooli (340 mg/ml, E420), metüülparahüdrosübensoaati (E218), propüülparahüdrosübensoaati (E216) ja propüleenglükooli (E1520). Lisainformatsioon vt infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

240 ml suukaudset lahust

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Eemaldage pakendist infokaart, mis sisaldab tähtsat ohutusalast teavet

HOIATUS! Ülitundlikkusreaktsioonile viitavate sümptomite ilmnemisel kontakteeruge OTSEKOHE oma arstiga.

„Rebi siit“ (+ kinnitatud infokaart)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Lahus tuleb ära visata kaks kuud pärast pudeli esmakordset avamist.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/112/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ziagen 20 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SUUKAUDSE LAHUSE PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ziagen 20 mg/ml suukaudne lahus
abakaviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Suukaudse lahuse 1 ml sisaldab 20 mg abakaviiri (sulfaadina)

3. ABIAINED

Sisaldab muuhulgas sorbitooli (340 mg/ml, E420), metüülparahüdroksübensoaati (E218), propüülparahüdroksübensoaati (E216) ja propüleenglükooli (E1520). Lisainformatsioon vt infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

240 ml suukaudset lahust

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Lahus tuleb ära visata kaks kuud pärast pudeli esmakordset avamist.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/112/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

INFOKAARDI TEKST

POOL 1

TÄHTIS - INFOKAART
ZIAGEN (abakaviir) suukaudne lahus
Seda kaarti tuleb endaga kogu aeg kaasas kanda

Kuna Ziagen sisaldab abakaviiri, võib Ziagen'it kasutataval patsientidel tekkida ülitundlikkusreaktsioon (raskekujuline allergiline reaktsioon), mis **võib olla eluohtlik**, kui ZIAGEN-ravi jätkatakse. **KONTAKTEERUGE OTSEKOHE OMA ARSTIGA, et küsida nõu ZIAGEN-ravi katkestamise kohta juhul, kui:**

- 1) **teil tekib nahalööve VÕI**
- 2) **teil tekib üks või enam sümptomit vähemalt KAHEST järgnevast grupist**
 - palavik;
 - hingeldus, kurguvalu või köha;
 - iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus või kõhuvalu;
 - tugev väsimus, valud või üldine halb enesetunne.

Kui te olete ZIAGEN-ravi katkestanud selle reaktsiooni tõttu, **EI TOHI TE ENAM KUNAGI KASUTADA** Ziagen'it ega ühtegi teist abakaviiri sisaldavat ravimit (nt Kivexa't, Trizivir'i või Triumeq'i), kuna **tundide jooksul** võib tekkida eluohtlik vererõhu langus või surm.
(vt pöördel)

POOL 2

Kontakteeruge otsekohe oma arstiga, kui te arvate, et teil on tekkinud ülitundlikkusreaktsioon Ziagen'i suhtes. Märkige siia oma arsti kontaktandmed:

Doktor: Tel:

Kui te ei saa arstiga ühendust, pöörduge koheselt lähimasse haiglasse.

Lisaküsimuste tekkimisel Ziagen'i kohta kontakteeruge....Tel (siia märkida firma kohalik nimi ja telefoninumber).

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Ziagen 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid abakaviir

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

TÄHTIS – Ülitundlikkusreaktsioonid

Ziagen sisaldab abakaviiri (mis on ka selliste ravimite, nagu **Kivexa**, **Triumeq** ja **Trizivir** toimeaine). Mõnedel inimestel, kes võtavad abakaviiri, võivad tekkida **ülitundlikkusreaktsioonid** (raske allergiline reaktsioon), mis võivad abakaviiri sisaldavate ravimite võtmise jätkamisel olla eluohtlikud.

Te peate hoolikalt lugema lõigus 4 „Ülitundlikkusreaktsioonid” kogu informatsiooni.

Ziagen'i pakendisse kuulub ka **infokaart**, mis tuletab teile ja meditsiinipersonalile meelde abakaviiriga seotud ülitundlikkuse ohtu. **See kaart tuleb pakendist eemaldada ja endaga kogu aeg kaasas kanda.**

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ziagen ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ziagen'i võtmist
3. Kuidas Ziagen'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ziagen'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ziagen ja milleks seda kasutatakse

Ziagen'i kasutatakse HIV (inimese immuunpuudulikkuse viirus) infektsiooni raviks.

Ziagen sisaldab toimeainena abakaviiri. Abakaviir kuulub retroviiruste vastaste ravimite rühma, mida nimetatakse *nukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitoriteks (NRTId)*.

Ziagen ei ravi HIV-infektsiooni täielikult, vaid see vähendab viiruse hulka organismis ja hoiab seda madalal tasemel. Ravim suurendab ka CD4 rakkude arvu teie veres. CD4 rakud on teatud tüüpi valgeverelible, millel on tähtis roll aitamaks võidelda infektsiooni vastu.

Kõik inimesed ei reageeri Ziagen -ravile ühtemoodi. Teie arst jälgib teie ravi tõhusust.

2. Mida on vaja teada enne Ziagen'i võtmist

Ziagen'i ei tohi võtta:

- kui te olete **allergiline (ülitundlik)** abakaviiri (või muude abakaviiri sisaldavate ravimite, nt **Trizivir'i**, **Triumeq'i** või **Kivexa** suhtes) või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes.

Lugege lõigus 4 hoolikalt kogu „Ülitundlikkusreaktsioonid” informatsiooni.

➔ **Rääkige oma arstiga**, kui arvate, et see kehtib teie kohta.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Mõnedel patsientidel, kes võtavad Ziagen'i, on suurem risk raskete kõrvaltoimete tekkeks. Te peate olema eriti tähelepanelik:

- kui teil on **mõõdukas või raske maksahaigus**.
- kui teil on kunagi olnud **maksahaigus**, sh B- või C-hepatiit.
- kui te olete tõsiselt **ülekaaluline** (eriti kui te olete naine).
- kui te olete **diabeetik** ja kasutate insuliini.
- kui teil on **raske neeruhaigus**.

➔ **Rääkige oma arstiga, kui midagi sellest käib teie kohta.** Te vajate oma ravimi võtmise ajal täiendavat arstlikku jälgimist, sh vereanalüüside tegemist. **Vt täiendavat infot lõigust 4.**

Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioonid

Ülitundlikkusreaktsioon (raske allergiline reaktsioon) võib tekkida isegi ilma HLA-B*5701 geenita patsientidel.

Lugege hoolikalt kogu ülitundlikkusreaktsioonide kohta käivat informatsiooni selle infolehe lõigus 4.

Südame-veresoonkonna kahjustuste oht

Ei saa välistada võimalikku seost abakaviiri ja südame-veresoonkonna kahjustuste suurenenud riski vahel.

➔ Kui teil esineb südame-veresoonkonna probleeme, kui te suitsetate või põete haigusi, mis suurendavad südame-veresoonkonna haiguste riski (nagu kõrge vererõhk ja suhkurtõbi), **rääkige sellest oma arstile.** Ärge lõpetage Ziagen'i võtmist, kui seda ei ole soovitanud teie arst.

Jälgige olulisi sümptomeid

Mõnedel patsientidel, kes võtavad HIV-infektsiooni ravimeid, tekivad teised seisundid, mis võivad olla tõsised. Te peate Ziagen'i võtmise ajal olema teadlik olulistest nähtudest ja sümptomitest, mida jälgida.

➔ **Lugege lõigust 4 informatsiooni „Teised võimalikud kõrvaltoimed HIV kombineeritud ravis”.**

Muud ravimid ja Ziagen

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud taimseid või ilma retseptita ostetud ravimeid. Pidage meeles, et räägite oma arstile või apteekrile ka nendest ravimitest, mida te hakkate võtma siis, kui te juba Ziagen'i võtate.

Mõned ravimid võivad anda koos Ziagen'iga koostoimeid

Siia kuuluvad:

- **epilepsiaravim fenütoiin.**

➔ Kui te võtate fenütoiini, **öelge seda oma arstile.** Teie arst võib pidada vajalikuks teid Ziagen'i võtmise ajal jälgida.

- **metadoon**, mida kasutatakse **heroini asendusravivis**. Abakaviir suurendab metadooni organismist eemaldamise kiirust. Kui te võtate metadooni, kontrollitakse teid võõrutusnähtude suhtes. Arst võib teie metadooni annust muuta.

➔ **Öelge oma arstile, kui te võtate metadooni.**

- **Riotsiguaat**, mida kasutatakse kõrge rõhu raviviks veresoontes (kopsuarterites), mis viivad verd südamest kopsudesse. Teie arst võib vähendada riotsiguaadi annust, sest abakaviir võib suurendada riotsiguaadi sisaldust veres.

Rasedus

Ziagen'i ei soovitata raseduse ajal kasutada. Ziagen ja teised sarnased ravimid võivad sündimata lastel tekitada kõrvaltoimeid. **Kui te olete** raseduse ajal **kasutanud Ziagen'i**, võib arst teie lapse arengu jälgimiseks nõuda regulaarselt vereanalüüside ja teiste diagnostiliste analüüside tegemist. Lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitoreid, kaalus kaitse HIV-i eest üles kõrvaltoimete riski.

Imetamine

HIV-positiivsed naised **ei tohi** last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Ziagen'is sisalduvad koostisained võivad väikeses koguses erituda ka rinnapiima. Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu** oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

➔ **Ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid**, kui te ennast hästi ei tunne.

Ziagen sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Ziagen'i kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arsti või apteekriga.

Neelake Ziagen'i tabletid tervelt koos veega. Ravimi manustamine ei sõltu toidukordadest.

Kui te ei saa tabletti tervelt neelata, võite need purustada ja segada väikese koguse toidu või joogiga, võttes kogu annuse sisse otsekohe.

Hoidke oma arstiga regulaarselt ühendust

Ziagen aitab teie seisundit kontrollida. Te peate haiguse süvenemise peatamiseks võtma ravimit iga päev. Kuid teil võivad ikkagi tekkida ka teised infektsioonid ja haigused, mis on HIV-infektsiooniga seotud.

➔ **Hoidke oma arstiga ühendust ning ärge katkestage Ziagen'i** võtmist ilma arstipoolse soovituseta.

Kui palju võtta

Täiskasvanud, noorukid ja lapsed kehakaaluga vähemalt 25 kg

Ziagen'i tavaline annus on 600 mg ööpäevas. Selle võib võtta kas ühe 300 mg tabletina kaks korda ööpäevas või kahe 300 mg tabletina üks kord ööpäevas.

Lapsed alates ühe aasta vanusest kehakaaluga alla 25 kg

Määratav annus sõltub teie lapse kehakaalust. Soovitatav annus on:

- **Lapsed kehakaaluga vähemalt 20 kg ja alla 25 kg:** Ziagen'i tavaline annus on 450 mg ööpäevas. Selle võib manustada 150 mg-na (pool tabletti) hommikul ja 300 mg-na (üks terve tablett) õhtul või 450 mg-na (poolteist tabletti) üks kord ööpäevas vastavalt arsti soovitusele.
- **Lapsed kehakaaluga vähemalt 14 kg ja alla 20 kg:** Ziagen'i tavaline annus on 300 mg ööpäevas. Selle võib manustada 150 mg-na (pool tabletti) kaks korda ööpäevas või 300 mg-na (üks terve tablett) üks kord ööpäevas vastavalt arsti soovitusele.

Tabletti saab jagada võrdseteks annusteks.

Üle kolme kuu vanuste ja alla 14 kg kaaluvate laste ja patsientide jaoks, kes vajavad tavalise annuse vähendamist või kes ei saa tablette neelata, on olemas ka suukaudne lahus (20 mg abakaviiri/ml).

Kui te võtate Ziagen'i rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate kogemata liiga palju Ziagen'i, öelge oma arstile või apteekrile või võtke lähima erakorralise meditsiini osakonnaga ühendust, et nõu küsida.

Kui te unustate Ziagen'i võtta

Kui te unustate annuse võtmata, tehke seda niipea kui meelde tuleb. Seejärel jätkake nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Tähtis on Ziagen'i võtta regulaarselt, kuna ebaregulaarse kasutamise korral võib suureneda ülitundlikkusreaktsiooni tekke risk.

Kui te lõpetate Ziagen'i võtmise

Kui te olete Ziagen-ravi mingil põhjusel lõpetanud - eriti kõrvaltoimete kahtluse või muu haiguse tõttu:

➔ **On tähtis enne ravi taasalustamist nõu pidada arstiga.** Teie arst kontrollib, kas teie sümptomid olid seotud ülitundlikkusreaktsiooniga. Kui arst otsustab, et need võivad olla seotud, **palub ta teil enam mitte kunagi Ziagen'i või teisi abakaviiri sisaldavaid ravimeid (nt Triumeq'i, Trizivir'i või Kivexa't) võtta.** On tähtis, et te järgiksite tema nõuannet.

Kui teie arst soovib teil Ziagen'i võtmist uuesti alustada, võib ta paluda teil esimesed annused võtta kohas, kus arstiabi on vajadusel kergesti kättesaadav.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

HIV-infektsiooni ravimisel ei ole alati võimalik öelda, kas kõrvaltoime on tingitud Ziagen'ist, teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest või HIV-infektsioonist endast. **Seetõttu on väga tähtis, et te informeeriksite arsti kõigest oma tervisliku seisundi muutustest.**

Ülitundlikkusreaktsioon (raske allergiline reaktsioon) võib tekkida isegi ilma HLA-B*5701 geenita patsientidel. Seda kirjeldatakse käesoleva infolehe lõigus pealkirjaga „Ülitundlikkusreaktsioonid”.

Tähtis on see tõsist reaktsiooni puudutav informatsioon läbi lugeda ja sellest aru saada.

Nagu allpool Ziagen'i kohta loetletud kõrvaltoimed, võivad HIV kombineeritud ravis tekkida ka teised seisundid.

➔ On oluline, et te loeksite sellest lõigust hiljem informatsiooni pealkirja „Teised võimalikud kõrvaltoimed HIV kombineeritud ravis” alt.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Ziagen sisaldab **abakaviiri** (mis on ka selliste ravimite nagu **Trizivir**, **Triumeq** ja **Kivexa** toimeaine). Abakaviir võib põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone, mida nimetatakse ülitundlikkusreaktsioonideks. Neid ülitundlikkusreaktsioone on sagedamini täheldatud abakaviiri sisaldavaid ravimeid võtvatel inimestel.

Kellel see reaktsioon esineb?

Igähele, kes võtab Ziagen'i, võib tekkida ülitundlikkusreaktsioon abakaviirile, mis võib olla eluohtlik kui Ziagen'i võtmist jätkata.

Teil võib selline reaktsioon tekkida suurema tõenäosusega, kui teil esineb geen, mida nimetatakse **HLA-B*5701** (aga teil võib reaktsioon tekkida ka siis, kui teil see geen puudub). Enne teile Ziagen'i väljakirjutamist tuleb teilt võtta analüüse selle geeni tuvastamiseks. **Kui te teate, et teil esineb see geenitüüp, öelge seda oma arstile enne Ziagen'i võtmist.**

Ülitundlikkusreaktsioon tekkis umbes 3...4-l igast 100-st kliinilises uuringus abakaviiriga ravitud patsiendist, kellel puudus HLA-B*5701 geen.

Millised on sümptomid?

Kõige sagedasemad sümptomid on:

- **palavik** (kõrge kehatemperatuur) **ja nahalööve.**

Teised sagedased sümptomid on:

- iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, tugev väsimus.

Muud sümptomid on:

liiges- või lihasvalu, kaela turse, hingeldus, kurguvalu, köha, aeg-ajalt esinevad peavalud, silmapõletik (konjunktiviit), suuhaavandid, madal vererõhk, käte või jalgade surisemine või tuimus.

Millal need reaktsioonid võivad tekkida?

Ülitundlikkusreaktsioonid võivad tekkida igal ajal Ziagen-ravi käigus, kuid tõenäolisemalt esimese 6 ravinädala vältel.

Kui te hoolitsete Ziagen-ravi saava lapse eest, on tähtis, et te saaksite aru seda ülitundlikkusreaktsiooni puudutavast informatsioonist. Kui lapsel tekivad allpool kirjeldatud sümptomid, on tähtis järgida toodud juhiseid.

Pöörduge viivitamatult oma arsti poole:

1. **kui teil tekib nahalööve VÕI**
 2. **kui teil tekib järgmisest grupist vähemalt 2 sümptomit:**
palavik
hingeldamine, kurgu karedus või köha
iiveldus või oksendamine, kõhulahtisus või kõhuvalu
tugev väsimus või valutunne või üldine halb enesetunne
- ! Teie arst võib soovitada teil Ziagen võtmise lõpetada**

Kui te olete katkestanud Ziagen'i võtmise

- !** Kui te olete Ziagen-ravi katkestanud ülitundlikkusreaktsiooni tõttu, **ei tohi te ENAM KUNAGI KASUTADA Ziagen'i ega ühtegi teist abakaviiri sisaldavat ravimit (nt Trizivir'i, Triumeq'i või Kivexa't)**, Kui te seda teete, võib tundide jooksul tekkida eluohtlik vererõhu langus, mis võib lõppeda surmaga.

Kui te olete Ziagen-ravi mingil põhjusel lõpetanud - eriti kõrvaltoimete kahtluse või muu haiguse tõttu:

- ➔ On tähtis enne ravi taasalustamist nõu pidada arstiga.** Teie arst kontrollib, kas teie sümptomid olid seotud ülitundlikkusreaktsiooniga. Kui arst otsustab, et need võivad olla seotud, **palub ta teil enam mitte kunagi Ziagen'i või teisi abakaviiri sisaldavaid ravimeid (nt Trizivir'i, Triumeq'i või Kivexa't) võtta.** On tähtis, et te järgiksite tema nõuannet.

Mõnikord on pärast abakaviiri sisaldava ravi taasalustamist ülitundlikkusreaktsioonid tekkinud inimestel, kellel esines enne ravi katkestamist ainult üks infokaardil loetletud sümptomitest.

Väga harva on abakaviiri sisaldava ravi taasalustamisel ülitundlikkusreaktsioon tekkinud patsientidel, kellel ei esinenud abakaviiri sisaldava ravi eelneval kasutamisel ühtegi ülitundlikkuse sümptomit.

Kui teie arst soovib teil Ziagen'i võtmist uuesti alustada, võib ta paluda teil esimesed annused võtta kohas, kus arstiabi on vajadusel kergesti kättesaadav.

Kui te olete abakaviiri suhtes ülitundlik, tagastage kõik kasutamata jäänud Ziagen'i tabletid hävitamiseks. Küsige nõu oma arstilt või apteekrilt.

Ziagen'i pakendisse kuulub **infokaart**, mis tuleb teile ja meditsiinipersonalile meelde ülitundlikkusreaktsioonide ohtu. **See kaart tuleb pakendist eemaldada ja endaga kogu aeg kaasas kanda.**

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni 1 inimesel 10'st**:

- ülitundlikkusreaktsioonid
- halb enesetunne (iiveldus)
- peavalu
- halb enesetunne (oksendamine)
- kõhulahtisus
- isu kaotus
- väsimus, energiapuudus
- palavik (kõrge kehatemperatuur)
- nahalööve

Harva esinevad kõrvaltoimed

Võivad tekkida **kuni 1 patsiendil 1000'st**:

- kõhunäärme põletik (*pankreatiit*)

Väga harva esinevad kõrvaltoimed

Võivad tekkida **kuni 1 patsiendil 10000'st**:

- nahalööve, mis võib kujuneda villideks ja meenutada välimuselt väikesi märklaudu (keskel tumedad laigud, mida ümbritseb kahvatu ala ja tume ring serva ümber) (*multiformne erüteem*)
- laialdaselt leviv lööve, millega kaasnevad villid ja kestendav nahk, eriti suu, nina, silmade ja suguelundite ümbruses (*Stevensi-Johnson'i sündroom*) ja raskekujulisem vorm, mis põhjustab naha kestendamist rohkem kui 30 % kehapinnast (*toksiline epidermise nekroolüüs*).
- laktatsidoos (piimhappe liiasus veres)

! Kui te märkate endal mõnda neist sümptomitest, pöörduge viivitamatult arsti poole.

Kui teil tekivad kõrvaltoimed:

➔ Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun **rääkige sellest oma arstile või apteekrile.**

Teised võimalikud kõrvaltoimed HIV kombineeritud ravis

Kombineeritud ravi, nagu Ziagen, võib põhjustada teisi seisundeid, mis võivad tekkida HIV ravi ajal.

Infektsiooni- ja põletikunähud

“Vanade” infektsioonide taastekkimine

Kaugelearenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) patsientidel on nõrk immuunsüsteem ja neil võib suurema tõenäosusega tekkida raske infektsioon (*oportunistlikud infektsioonid*). Kui sellised

patsiendid alustavad ravi, võivad nad avastada, et kunagised, varjatud infektsioonid ilmnevad uuesti, põhjustades põletikusümptomeid. Need sümptomid on tõenäoliselt tingitud organismi immuunsüsteemi tugevamaks muutumisest, võimaldades organismil võidelda nende infektsioonidega. Sümptomiteks on tavaliselt **palavik** pluss mõni järgmistest sümptomitest:

- peavalu
- kõhuvalu
- hingamisraskus

Harvadel juhtudel võib immuunsüsteem pärast tugevamaks muutumist rünnata ka organismi terveid kudesid (*autoimmuunsed häired*). Autoimmuunsete häirete sümptomid võivad tekkida mitu kuud pärast HIV-nakkuse ravi alustamist. Sümptomiteks võivad olla:

- südamepekslemine (kiire või ebakorrapärane südametegevus) või värisemine
- hüperaktiivsus (ülemäärane rahutus ja liikumine)
- nõrkus, mis algab kätest ja jalgadest ning levib edasi kehatüve poole

Kui teil tekivad Ziagen'i võtmise ajal mingid infektsiooni sümptomid:

➔ **Pöörduge kohe oma arsti poole.** Ärge võtke ilma arsti soovituseta mingeid teisi infektsiooniravimeid.

Teil võib tekkida probleeme luudega

Mõnedel kombineeritud HIV ravi saavatel patsientidel areneb luuhaigus nimega *osteonekroos*. See on luukoe surm, mille põhjuseks on luu kahjustunud verevarustus. See haigus võib tõenäolisemalt tekkida patsientidel:

- kui nad on saanud ravi pikka aega
- kui nad võtavad samaaegselt põletikuvastaseid ravimeid, mida nimetatakse kortikosteroidideks
- kui nad tarbivad alkoholi
- kui nende immuunsüsteem on väga nõrk
- kui nad on ülekaalulised.

Osteonekroosi sümptomid on:

- **liigeste jäikus**
- **valud** (eriti puusas, põlves või õlas)
- **liikumisraskused.**

Kui teil tekib mõni neist sümptomitest:

➔ **Rääkige oma arstiga.**

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ziagen'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas!

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ziagen sisaldab

Ziagen'i igas õhukese polümeerikattega poolitusjoonega tablettis on toimeaineks 300 mg abakaviiri (sulfaadina).

Abiained tableti sisus on mikrokristalne tselluloos, naatriumtärklisglükolaattärklis, magneesiumstearaat ja kolloidne veevaba ränidioksiid. Tableti kate sisaldab triatsetiini, metüülhüdrosüpropüültselluloosi, titaandioksiidi, polüsorbaat 80 ja kollast raudoksiidi.

Kuidas Ziagen välja näeb ja pakendi sisu

Ziagen õhukese polümeerikattega tablettidele on mõlemale küljele pressitud 'GX 623'. Poolitusjoonega tabletid on kollased ja kapslikujulised ning pakendatud 60 kaupa blisterpakendisse.

Müügiloa hoidja:

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

Tootja:

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
Grunwaldzka 189
60322 Poznan
Poola

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.emea.europa.eu>

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Ziagen 20 mg/ml suukaudne lahus abakaviir

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

TÄHTIS – Ülitundlikkusreaktsioonid

Ziagen sisaldab abakaviiri (mis on ka selliste ravimite, nagu Kivexa, Triumeq ja Trizivir toimeaine). Mõnedel inimestel, kes võtavad abakaviiri, võivad tekkida **ülitundlikkusreaktsioonid** (raske allergiline reaktsioon), mis võivad abakaviiri sisaldavate ravimite võtmise jätkamisel olla eluohtlikud.

Te peate hoolikalt lugema lõigus 4 „Ülitundlikkusreaktsioonid” kogu informatsiooni.

Ziagen'i pakendisse kuulub ka **infokaart**, mis tuletab teile ja meditsiinipersonalile meelde abakaviiriga seotud ülitundlikkuse ohtu. **See kaart tuleb pakendist eemaldada ja endaga kogu aeg kaasas kanda.**

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ziagen ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ziagen'i võtmist
3. Kuidas Ziagen'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ziagen'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ziagen ja milleks seda kasutatakse

Ziagen'i kasutatakse HIV (inimese immuunpuudulikkuse viirus) infektsiooni raviks.

Ziagen sisaldab toimeainena abakaviiri. Abakaviir kuulub retroviiruste vastaste ravimite rühma, mida nimetatakse *nukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitoriteks (NRTId)*.

Ziagen ei ravi HIV-infektsiooni täielikult, vaid see vähendab viiruse hulka organismis ja hoiab seda madalal tasemel. Ravim suurendab ka CD4 rakkude arvu teie veres. CD4 rakud on teatud tüüpi valgeverelible, millel on tähtis roll aitamaks võidelda infektsiooni vastu.

Kõik inimesed ei reageeri Ziagen -ravile ühtemoodi. Teie arst jälgib teie ravi tõhusust.

2. Mida on vaja teada enne Ziagen'i võtmist

Ziagen'i ei tohi võtta:

- kui te olete **allergiline (ülitundlik)** abakaviiri (või muude abakaviiri sisaldavate ravimite, nt **Trizivir'i, Triumeq'i** või **Kivexa** suhtes) või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes.

Lugege lõigus 4 hoolikalt kogu „Ülitundlikkusreaktsioonid” informatsiooni.

➔ **Rääkige oma arstiga**, kui arvate, et see kehtib teie kohta.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Ziagen

Mõnedel patsientidel, kes võtavad Ziagen'i, on suurem risk raskete kõrvaltoimete tekkeks. Te peate olema eriti tähelepanelik:

- kui teil on **mõõdukas või raske maksahaigus**.
- kui teil on kunagi olnud **maksahaigus**, sh B- või C-hepatiit.
- kui te olete tõsiselt **ülekaaluline** (eriti kui te olete naine).
- kui te olete **diabeetik** ja kasutate insuliini.
- kui teil on **raske neeruhaigus**.

➔ **Rääkige oma arstiga, kui midagi sellest käib teie kohta.** Te vajate oma ravimi võtmise ajal täiendavat arstlikku jälgimist, sh vereanalüüside tegemist. **Vt täiendavat infot lõigust 4.**

Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsioonid

Ülitundlikkusreaktsioon (raske allergiline reaktsioon) võib tekkida isegi ilma HLA-B*5701 geenita patsientidel.

Lugege hoolikalt kogu ülitundlikkusreaktsioonide kohta käivat informatsiooni selle infolehe lõigus 4.

Südame-veresoonkonna kahjustuste oht

Ei saa välistada võimalikku seost abakaviiri ja südame-veresoonkonna kahjustuste suurenenud riski vahel.

➔ Kui teil esineb südame-veresoonkonna probleeme, kui te suitsetate või põete haigusi, mis suurendavad südame-veresoonkonna haiguste riski (nagu kõrge vererõhk ja suhkurtõbi), **rääkige sellest oma arstile.** Ärge lõpetage Ziagen'i võtmist, kui seda ei ole soovitanud teie arst.

Jälgige olulisi sümptomeid

Mõnedel patsientidel, kes võtavad HIV-infektsiooni ravimeid, tekivad teised seisundid, mis võivad olla tõsised. Te peate Ziagen'i võtmise ajal olema teadlik olulistest nähtudest ja sümptomitest, mida jälgida.

➔ **Lugege lõigust 4 informatsiooni „Teised võimalikud kõrvaltoimed HIV kombineeritud ravis”.**

Muud ravimid ja Ziagen

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud taimseid või ilma retseptita ostetud ravimeid. Pidage meeles, et räägite oma arstile või apteekrile ka nendest ravimitest, mida te hakkate võtma siis, kui te juba Ziagen'i võtate.

Mõned ravimid võivad anda koos Ziagen'iga koostoimeid

Siia kuuluvad:

- **epilepsiaravim fenütoiin.**

➔ Kui te võtate fenütoiini, **öelge seda oma arstile.** Teie arst võib pidada vajalikuks teid Ziagen'i võtmise ajal jälgida.

- **metadoon**, mida kasutatakse **heroini asendusravivis.** Abakaviir suurendab metadooni organismist eemaldamise kiirust. Kui te võtate metadooni, kontrollitakse teid võõrutusnähtude suhtes. Arst võib teie metadooni annust muuta.

➔ **Öelge oma arstile, kui te võtate metadooni.**

- **Riotsiguaat**, mida kasutatakse kõrge rõhu raviks veresoontes (kopsuarterites), mis viivad verd südamest kopsudesse. Teie arst võib vähendada riotsiguaadi annust, sest abakaviir võib suurendada riotsiguaadi sisaldust veres.

Rasedus

Ziagen'i ei soovitata raseduse ajal kasutada. Ziagen ja teised sarnased ravimid võivad sündimata lastel tekitada kõrvaltoimeid. **Kui te olete raseduse ajal kasutanud Ziagen'i,** võib arst teie lapse arengu jälgimiseks nõuda regulaarselt vereanalüüside ja teiste diagnostiliste analüüside tegemist. Lastel, kelle emad kasutasid raseduse ajal nukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitoreid, kaalus kaitse HIV-i eest üles kõrvaltoimete riski.

Imetamine

HIV-positiivsed naised **ei tohi** last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda. Ziagen'is sisalduvad koostisained võivad väikeses koguses erituda ka rinnapiima. Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu** oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

➔ **Ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid,** kui te ennast hästi ei tunne.

Oluline teave Ziagen suukaudse lahuse mõnede koostisainete kohta

Se ravim sisaldab magusainet sorbitooli (umbes 5 g igas 15 ml annuses), millel võib olla kerge lahtistav toimet. Kui teil on kaasasündinud fruktoositalumatus, ärge võtke sorbitooli sisaldavaid ravimeid. Sorbitooli kalorsus on 2,6 kcal/g.

Ziagen sisaldab ka säilitusaineid (*parahüdrosübensoaate*), mis võivad põhjustada allergilisi reaktsioone (võimalik, ka et hilist tüüpi).

Ziagen sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ziageni suukaudne lahus sisaldab 50 mg/ml propüleenglükooli. Kui ravimit võtta vastavalt annustamissoovitustele, sisaldab iga 15 ml annus ligikaudu 750 mg propüleenglükooli.

- Kui teie laps on alla 5-aastane, pidage enne selle ravimi andmist nõu oma arsti või apteekriga, eriti kui ta kasutab muid propüleenglükooli või alkoholi sisaldavaid ravimeid.
- Kui olete rase või toidate last rinnaga, ärge võtke seda ravimit ilma arsti soovituseta. Teie arst võib selle ravimi võtmise ajal teha täiendavaid kontrole.
- Kui teil on maksa- või neeruhaigus, ärge võtke seda ravimit ilma arsti soovituseta. Teie arst võib selle ravimi võtmise ajal teha täiendavaid kontrole.

3. Kuidas Ziagen'i kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arsti või apteekriga. Ziagen'i võib võtta toidukordadest sõltumata.

Hoidke oma arstiga regulaarselt ühendust

Ziagen aitab teie seisundit kontrollida. Te peate haiguse süvenemise peatamiseks võtma ravimit iga päev. Kuid teil võivad ikkagi tekkida ka teised infektsioonid ja haigused, mis on HIV-infektsiooniga seotud.

➔ **Hoidke oma arstiga ühendust ning ärge katkestage Ziagen'i** võtmist ilma arstipoolse soovituseta.

Kui palju võtta

Täiskasvanud, noorukid ja lapsed kehakaaluga vähemalt 25 kg

Ziagen'i tavaline annus on 600 mg (30 ml) ööpäevas. Selle võib võtta kas 300 mg (15 ml) kaupa kaks korda ööpäevas või 600 mg (30 ml) üks kord ööpäevas.

Lapsed alates 3 kuu vanusest kehakaaluga alla 25 kg

Annus sõltub teie lapse kehakaalust. Soovitatav annus on 8 mg/kg kaks korda päevas või 16 mg/kg üks kord päevas kuni maksimaalse ööpäevase koguannuseni 600 mg.

Kuidas mõõta annust ja võtta ravimit

Annuse täpseks mõõtmiseks kasutage pakendis olevat suukaudse annustamise süstalt. Täissüstal sisaldab 10 ml lahust.

1. Eemaldage süstlalt/adapterilt plastist pakkematerjal.
2. **Eemaldage pudelilt kork.** Hoidke seda turvaliselt.
3. Eemaldage adapter süstlalt.
4. Hoidke pudelit kindlalt paigal. **Suruge plastikadapter pudeli kaela sisse.**
5. **Pange süstal** kindlalt adapterisse.
6. Pöörake pudel ümber.
7. **Tõmmake süstla kolbi väljapoole** senikaua, kuni süstal sisaldab esimest osa teie täisannusest.
8. Pöörake pudel õiget pidi. **Eemaldage süstal** adapterist.
9. **Viige süstal omale suhu,** asetades süstla otsa vastu põse sisepinda. **Vajutage kolb aeglaselt lõpuni.** Ärge suruge liiga jõuliselt ja pritsige vastu neelu tagaseina või te hakkate läkastama.
10. **Puhastage süstalt põhjalikult iga kord, kui see on tühjenud.**
11. **Korrake samme 5 kuni 10** samal moel kuni olete saanud kogu vajaliku annuse. *Näiteks, kui teie annus on 30 ml, peate te võtma kolm süstlatäit ravimit.*
12. Pärast kogu annuse võtmist peske süstal korralikult veega puhtaks. Laske sel enne uut kasutuskorda korralikult kuivada.
13. **Sulgege pudel korralikult korgiga,** jättes adapteri paigale.

Kui te võtate Ziagen'i rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate kogemata liiga palju Ziagen'i, öelge oma arstile või apteekrile või võtke lähima erakorralise meditsiini osakonnaga ühendust, et nõu küsida.

Kui te unustate Ziagen'i võtta

Kui te unustate annuse võtmata, tehke seda niipea kui meelde tuleb. Seejärel jätkake nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Tähtis on Ziagen'i võtta regulaarselt, kuna ebaregulaarse kasutamise korral võib suureneda ülitundlikkusreaktsiooni tekke risk.

Kui te lõpetate Ziagen'i võtmise

Kui te olete Ziagen-ravi mingil põhjusel lõpetanud - eriti kõrvaltoimete kahtluse või muu haiguse tõttu:

- ➔ **On tähtis enne ravi taasalustamist nõu pidada arstiga.** Teie arst kontrollib, kas teie sümptomid olid seotud ülitundlikkusreaktsiooniga. Kui arst otsustab, et need võivad olla seotud, **palub ta teil enam mitte kunagi Ziagen'i või teisi abakaviiri sisaldavaid ravimeid (nt Triumeq'i, Trizivir'i või Kivexa't) võtta.** On tähtis, et te järgiksite tema nõuannet.

Kui teie arst soovib teil Ziagen'i võtmist uuesti alustada, võib ta paluda teil esimesed annused võtta kohas, kus arstiabi on vajadusel kergesti kättesaadav.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

HIV-infektsiooni ravimisel ei ole alati võimalik öelda, kas kõrvaltoime on tingitud Ziagen'ist, teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest või HIV-infektsioonist endast. **Seetõttu on väga tähtis, et te informeeriksite arsti kõigist oma tervisliku seisundi muutustest.**

Ülitundlikkusreaktsioon (raske allergiline reaktsioon) võib tekkida isegi ilma HLA-B*5701 geenita patsientidel. Seda kirjeldatakse käesoleva infolehe lõigus pealkirjaga „Ülitundlikkusreaktsioonid”.

Tähtis on see tõsist reaktsiooni puudutav informatsioon läbi lugeda ja sellest aru saada.

Nagu allpool Ziagen'i kohta loetletud kõrvaltoimed, võivad HIV kombineeritud ravis tekkida ka teised seisundid.

➔ On oluline, et te loeksite sellest lõigust hiljem informatsiooni pealkirja „Teised võimalikud kõrvaltoimed HIV kombineeritud ravis” alt.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Ziagen sisaldab **abakaviiri** (mis on ka selliste ravimite nagu **Trizivir**, **Triumeq** ja **Kivexa** toimeaine). Abakaviir võib põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone, mida nimetatakse ülitundlikkusreaktsioonideks. Neid ülitundlikkusreaktsioone on sagedamini täheldatud abakaviiri sisaldavaid ravimeid võtvatel inimestel.

Kellel see reaktsioon esineb?

Igäähel, kes võtab Ziagen'i, võib tekkida ülitundlikkusreaktsioon abakaviirile, mis võib olla eluohtlik kui Ziagen'i võtmist jätkata.

Teil võib selline reaktsioon tekkida suurema tõenäosusega, kui teil esineb geen, mida nimetatakse **HLA-B*5701** (aga teil võib reaktsioon tekkida ka siis, kui teil see geen puudub). Enne teile Ziagen'i väljakirjutamist tuleb teilt võtta analüüse selle geeni tuvastamiseks. **Kui te teate, et teil esineb see geenitüüp, öelge seda oma arstile enne Ziagen'i võtmist.**

Ülitundlikkusreaktsioon tekkis umbes 3...4-l igast 100-st kliinilises uuringus abakaviiriga ravitud patsiendist, kellel puudus HLA-B*5701 geen.

Millised on sümptomid?

Kõige sagedasemad sümptomid on:

- **palavik** (kõrge kehatemperatuur) ja **nahalööve**.

Teised sagedased sümptomid on:

- iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, tugev väsimus.

Muud sümptomid on:

liiges- või lihaskvalu, kaela turse, hingeldus, kurguvalu, köha, aeg-ajalt esinevad peavalud, silmapõletik (konjunktiviit), suuhaavandid, madal vererõhk, käte või jalgade surisemine või tuimus.

Millal need reaktsioonid võivad tekkida?

Ülitundlikkusreaktsioonid võivad tekkida igal ajal Ziagen-ravi käigus, kuid tõenäolisemalt esimese 6 ravinädala vältel.

Kui te hoolitsete Ziagen-ravi saava lapse eest, on tähtis, et te saaksite aru seda ülitundlikkusreaktsiooni puudutavast informatsioonist. Kui lapsel tekivad allpool kirjeldatud sümptomid, on tähtis järgida toodud juhiseid.

Pöörduge viivitamatult oma arsti poole:

- 1. kui teil tekib nahalööve VÕI**
 - 2. kui teil tekib järgmisest grupist vähemalt 2 sümptomit:**
palavik
hingeldamine, kurgu karedus või köha
iiveldus või oksendamine, kõhulahtisus või kõhuvalu
tugev väsimus või valutunne või üldine halb enesetunne
- ! Teie arst võib soovitada teil Ziagen võtmise lõpetada**

Kui te olete katkestanud Ziagen'i võtmise

- !** Kui te olete Ziagen-ravi katkestanud ülitundlikkusreaktsiooni tõttu, **ei tohi te ENAM KUNAGI KASUTADA Ziagen'i ega ühtegi teist abakaviiri sisaldavat ravimit (nt Trizivir'i, Triumeq'i või Kivexa't)**, Kui te seda teete, võib tundide jooksul tekkida eluohtlik vererõhu langus, mis võib lõppeda surmaga.

Kui te olete Ziagen-ravi mingil põhjusel lõpetanud - eriti kõrvaltoimete kahtluse või muu haiguse tõttu:

- ➔** **On tähtis enne ravi taasalustamist nõu pidada arstiga.** Teie arst kontrollib, kas teie sümptomid olid seotud ülitundlikkusreaktsiooniga. Kui arst otsustab, et need võivad olla seotud, **palub ta teil enam mitte kunagi Ziagen'i või teisi abakaviiri sisaldavaid ravimeid (nt Trizivir'i, Triumeq'i või Kivexa't) võtta.** On tähtis, et te järgiksite tema nõuannet.

Mõnikord on pärast abakaviiri sisaldava ravi taasalustamist ülitundlikkusreaktsioonid tekkinud inimestel, kellel esines enne ravi katkestamist ainult üks infokaardil loetletud sümptomitest.

Väga harva on abakaviiri sisaldava ravi taasalustamisel ülitundlikkusreaktsioon tekkinud patsientidel, kellel ei esinenud abakaviiri sisaldava ravi eelneval kasutamisel ühtegi ülitundlikkuse sümptomit.

Kui teie arst soovib teil Ziagen'i võtmist uuesti alustada, võib ta paluda teil esimesed annused võtta kohas, kus arstiabi on vajadusel kergesti kättesaadav.

Kui te olete abakaviiri suhtes ülitundlik, tagastage kõik kasutamata jäänud Ziagen'i tabletid hävitamiseks. Küsige nõu oma arstilt või apteekrilt.

Ziagen'i pakendisse kuulub **infokaart**, mis tuleb teile ja meditsiinipersonalile meelde ülitundlikkusreaktsioonide ohtu. **See kaart tuleb pakendist eemaldada ja endaga kogu aeg kaasas kanda.**

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni 1 inimesel 10'st:**

- ülitundlikkusreaktsioonid
- halb enesetunne (iiveldus)
- peavalu
- halb enesetunne (oksendamine)
- kõhulahtisus
- isu kaotus

- väsimus, energiapuudus
- palavik (kõrge kehatemperatuur)
- nahalööve

Harva esinevad kõrvaltoimed

Võivad tekkida **kuni 1 patsiendil 1000'st**:

- kõhunäärme põletik (*pankreatiit*)

Väga harva esinevad kõrvaltoimed

Võivad tekkida **kuni 1 patsiendil 10000'st**:

- nahalööve, mis võib kujuneda villideks ja meenutada välimuselt väikesi märklaudu (keskel tumedad laigud, mida ümbritseb kahvatu ala ja tume ring serva ümber) (*multiformne erüteem*)
- laialdaselt leviv lööve, millega kaasnevad villid ja kestendav nahk, eriti suu, nina, silmade ja suguelundite ümbruses (*Stevensi-Johnson'i sündroom*) ja raskekujulisem vorm, mis põhjustab naha kestendamist rohkem kui 30 % kehapinnast (*toksiline epidermise nekroolüüs*).
- laktatsidoos (piimhappe liiasus veres)

! Kui te märkate endal mõnda neist sümptomitest, pöörduge viivitamatult arsti poole.

Kui teil tekivad kõrvaltoimed:

➔ Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun **rääkige sellest oma arstile või apteekrile**.

Teised võimalikud kõrvaltoimed HIV kombineeritud ravis

Kombineeritud ravi, nagu Ziagen, võib põhjustada teisi seisundeid, mis võivad tekkida HIV ravi ajal.

Infektsiooni- ja põletikunähud

“Vanade” infektsioonide taastekkimine

Kaugelearenenud HIV infektsiooniga (AIDS) patsientidel on nõrk immuunsüsteem ja neil võib suurema tõenäosusega tekkida raske infektsioon (*oportunistlikud infektsioonid*). Kui sellised patsiendid alustavad ravi, võivad nad avastada, et kunagised, varjatud infektsioonid ilmnevad uuesti, põhjustades põletikusümptomeid. Need sümptomid on tõenäoliselt tingitud organismi immuunsüsteemi tugevamaks muutumisest, võimaldades organismil võidelda nende infektsioonidega. Sümptomiteks on tavaliselt **palavik** pluss mõni järgmistest sümptomitest:

- peavalu
- kõhuvalu
- hingamisraskus

Harvadel juhtudel võib immuunsüsteem pärast tugevamaks muutumist rünnata ka organismi terveid kudesid (*autoimmuunsed häired*). Autoimmuunsete häirete sümptomid võivad tekkida mitu kuud pärast HIV-nakkuse ravi alustamist. Sümptomiteks võivad olla:

- südamepekslemine (kiire või ebakorrapärane südametegevus) või värisemine
- hüperaktiivsus (ülemäärane rahutus ja liikumine)
- nõrkus, mis algab kätest ja jalgadest ning levib edasi kehatüve poole

Kui teil tekivad Ziagen'i võtmise ajal mingid infektsiooni sümptomid:

➔ **Pöörduge kohe oma arsti poole**. Ärge võtke ilma arsti soovituseta mingeid teisi infektsiooniravimeid.

Teil võib tekkida probleeme luudega

Mõnedel kombineeritud HIV ravi saavatel patsientidel areneb luuhaigus nimega *osteonekroos*. See on luukoe surm, mille põhjuseks on luu kahjustunud verevarustus. See haigus võib tõenäolisemalt tekkida patsientidel:

- kui nad on saanud ravi pikka aega
- kui nad võtavad samaaegselt põletikuvastaseid ravimeid, mida nimetatakse kortikosteroidideks
- kui nad tarbivad alkoholi
- kui nende immuunsüsteem on väga nõrk
- kui nad on ülekaalulised.

Osteonekroosi sümptomid on:

- **liigeste jäikus**
- **valud** (eriti puusas, põlves või õlas)
- **liikumisraskused.**

Kui teil tekib mõni neist sümptomitest:

➔ **Rääkige oma arstiga.**

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ziagen'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hävitage suukaudne lahus kahe kuu möödudes pärast esmast avamist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ziagen sisaldab

Ziagen suukaudse lahuse toimeaineks on 20 mg abakaviiri (sulfaadina) lahuse igas milliliitris.

Abiained: Sorbitool 70% (E420), sahhariinnaatrium, naatriumtsitraat, veevaba sidrunhape, metüülparahüdroksübensoaat (E218), propüülparahüdroksübensoaat (E216), propüleenglükool (E1520), maltodekstriin, piimhape, glütserüültriatsetaat, kunstlikud maasika ja banaani maitseained, puhastatud vesi, naatriumhüdroksiid ja/või vesinikkloriidhape pH reguleerimiseks.

Kuidas Ziagen välja näeb ja pakendi sisu

Ziagen suukaudne lahus on selge kuni kollaka värvusega maasika-/banaanimaitsega lahus, mille värvus võib aja jooksul muutuda pruuniks. Karbis on lastekindla korgiga suletud valge polüetüleenpudel. Pudelis on 240 ml (20 mg abakaviiri/ml) lahust. Pakendis on ka 10 ml suukaudse annustamise süstal ja plastikadapter pudelile.

Müügiloa hoidja: ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Holland

Tootja: Glaxo Operations UK Ltd. (turustamistegevuse eest vastutab GlaxoWellcome Operations) Harmire Road Barnard Castle Co. Durham DL12 8DT Ühendkuningriik või ViiV Healthcare Trading Services UK Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>