

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ziagen 300 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mg abakavirt tartalmaz filmtablettánként (szulfát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

A törővonallal ellátott tabletták sárga színű, mindkét oldalán domború, kapszula alakú, mindkét oldalán „GX 623” bevéséssel.

A tabletták egyenlő adagokra oszthatóak.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Ziagen az emberi immunhiány-vírus (HIV) fertőzések kombinált antiretrovirális kezelésére javallott felnőtteknél, serdülőknél és gyermekeknél (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A Ziagen kedvező hatásának kimutatása főleg előzetesen nem kezelt felnőtt betegek napi kétszeri adagolással történő kombinált kezelésével végzett vizsgálatok eredményein alapszik (lásd 5.1 pont).

Az abakavir-terápia megkezdése előtt valamennyi HIV-fertőzött betegen HLA-B*5701 allél hordozás szűrést kell végezni, rasszbeli hovatartozástól függetlenül (lásd 4.4 pont). Az abakavir nem alkalmazható olyan betegeknél, akikről ismert, hogy HLA-B*5701 allél hordozók.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Ziagen-t a HIV-fertőzés kezelésében tapasztalt orvosnak kell rendelnie.

A Ziagen táplálékkal együtt vagy anélkül is bevehető.

A teljes adag bevitelének biztosítása érdekében legjobb a tablettá(ka)t egészben, nem összetörve lenyelni.

A Ziagen belsőleg oldat formájában is rendelkezésre áll három hónaposnál idősebb és 14 kg alatti testtömegű gyermekek, illetve olyan betegek számára, akiknél a tabletták nem alkalmazhatóak.

Azok a betegek, akik nem képesek a tabletták lenyelésére, a tablettákat összetörhetik, és kevés pépes ételbe vagy folyadékba keverhetik, amelyet azonnal el kell fogyasztani (lásd 5.2 pont).

Felnőttek, serdülők és gyermekek (legalább 25 kg testtömegűek):

A Ziagen ajánlott adagja napi 600 mg. Ez beadható vagy naponta kétszer 300 mg (1 tabletták), vagy naponta egyszer 600 mg (2 tabletták) formájában (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Gyermekek (25 kg-nál kisebb testtömegűek):

A Ziagen tabletta esetében a testtömegcsoportok szerinti adagolás ajánlott.

Legalább 20 kg, de kevesebb mint 25 kg testtömegű gyermekek: az ajánlott adag naponta 450 mg. Ez adható vagy reggel 150 mg (fél tabletta) és este 300 mg (egy egész tabletta) formájában, vagy naponta egyszer 450 mg (másfél tabletta) formájában.

Legalább 14 kg, de kevesebb mint 20 kg testtömegű gyermekek: az ajánlott adag naponta 300 mg. Ez adható vagy naponta kétszer 150 mg (fél tabletta) formájában, vagy naponta egyszer 300 mg (egy egész tabletta) formájában.

Három hónaposnál fiatalabb gyermekek: Három hónaposnál fiatalabb csecsemőkre vonatkozóan a klinikai tapasztalat korlátozott és specifikus adagolás ajánlásához nem elegendő (lásd 5.2 pont).

Ha a beteg áttér a napi kétszeri alkalmazásról napi egyszeri alkalmazásra, az ajánlott napi egyszeri adagot (lásd fent) kb. 12 órával az utolsó napi kétszeri adag bevitelét követően kell bevenniük, majd a továbbiakban kb. 24 óránként ezzel az ajánlott napi egyszeri adaggal kell folytatniuk a kezelést. A napi kétszeri alkalmazásra való visszatérés esetén a betegeknek a napi kétszeri adag szedését kb. 24 órával az utolsó napi egyszeri adag bevitelét követően kell megkezdeniük.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Nem szükséges a Ziagen adagolásának megváltoztatása renális diszfunkcióban szenvedő betegek esetében. Végső stádiumban levő vesebetegségben szenvedő betegeknél azonban a Ziagen alkalmazása nem ajánlott (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Az abakavirt elsősorban a máj metabolizálja. Enyhe májkárosodásban (Child-Pugh érték 5-6) szenvedő betegeknél nem adható egyértelmű dózisajánlás. Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre klinikai adatok, ezért az abakavir alkalmazása nem ajánlott, ha nem feltétlenül indokolt. Ha enyhe májkárosodásban szenvedő betegek kapnak abakavirt, szoros megfigyelés szükséges, beleértve az abakavir plazmaszintjének monitorozását, amennyiben ez megoldható (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Idősek

Jelenleg nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok 65 évesnél idősebb betegekre vonatkozóan.

4.3 Ellenjavallatok

Abakavirral vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység. Lásd 4.4 és 4.8 pont.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenységi reakciók (lásd még 4.8 pont):

Az abakavir a túlérzékenységi reakciók kockázatával jár (lásd 4.8 pont), amelyek jellemzői a láz és/vagy a bőrkiütés egyéb olyan tünetekkel, amelyek több szerv érintettségét jelzik. Az abakavir alkalmazása során túlérzékenységi reakciókat figyeltek meg, amelyek némelyike életveszélyes, ritkán pedig halálos kimenetelű volt, ha nem kezelték megfelelően.

Az abakavir okozta túlérzékenységi reakciók kialakulásának kockázata magas az igazoltan HLA-B*5701 allél-pozitív betegeknél. Azonban jelentettek abakavir okozta túlérzékenységi reakciókat alacsonyabb gyakorisággal olyan betegeknél is, akik nem hordozzák ezt az allélt.

Ezért az alábbi intézkedéseket be kell tartani:

- A HLA-B*5701 státuszt a kezelés megkezdése előtt mindig dokumentálni kell.
- Ziagen-kezelést sohasem szabad kezdeményezni pozitív HLA-B*5701 státuszú betegeknél és olyan negatív HLA-B*5701 státuszúaknál, akiknél abakavir-tartalmú kezelési rend (pl. Kivexa, Trizivir, Triumeq) korábbi alkalmazása során abakavir okozta túlérzékenységi reakciót gyanítottak.
- Túlérzékenységi reakció gyanúja esetén **a Ziagen alkalmazását haladéktalanul abba kell hagyni**, még a HLA-B*5701 allél hiányában is. A Ziagen-kezelés leállításának késlekedése a túlérzékenységi reakció kialakulását követően életveszélyes reakcióhoz vezethet.
- A Ziagen-kezelés túlérzékenységi reakció gyanúja miatti leállítása után **Ziagen-nel vagy más abakavir-tartalmú gyógyszerrel (pl. Kivexa, Trizivir, Triumeq) történő kezelést tilos újra kezdeni.**
- Az abakavir-tartalmú kezelés abakavir túlérzékenységi reakció gyanúját követően történő újraindítása a tünetek órákon belüli hirtelen visszatérését eredményezheti. Ez a recidíva rendszerint súlyosabb, mint az első megjelenés volt, és életet veszélyeztető hypotonia, valamint halálozás is bekövetkezhet.
- Az abakavir-kezelés újratekzésének elkerülése érdekében azokat a betegeket, akiknél túlérzékenységi reakció gyanúja állt fenn, utasítani kell arra, hogy semmisítsék meg a megmaradt Ziagen tablettáikat.

Az abakavir túlérzékenységi reakció klinikai leírása

Az abakavir okozta túlérzékenységi reakció jellemzőit jól jellemezték a klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követő ellenőrzés során A tünetek rendszerint az abakavir-kezelés megkezdésétől számított első hat hét során jelennek meg (a kialakulásig terjedő átlagos időtartam 11 nap), **azonban ezek a reakciók a kezelés során bármikor kialakulhatnak.**

Majdnem mindegyik abakavir túlérzékenységi reakció lázzal és bőrkiütéssel társul. Az abakavir túlérzékenységi reakció részeként megfigyelt egyéb jelek és tünetek részletes leírása a 4.8 pontban szerepel („Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” rész), beleértve a légúti és a gastrointestinalis tüneteket is. Fontos tudni, hogy az ilyen tünetek **a túlérzékenységi reakció tévesen, légzőszervi betegségként (pneumonia, bronchitis, pharyngitis) vagy gastroenteritisként történő diagnosztizálásához vezethetnek.**

A túlérzékenységi reakcióval kapcsolatos tünetek a kezelés folytatásával rosszabbodhatnak, és életveszélyessé is válhatnak. Ezek a tünetek általában megoldódnak az abakavir-kezelés leállításával.

Ritka esetekben azoknál a betegeknél is kialakultak néhány órán belül életveszélyes reakciók az abakavir-kezelés újraindításakor, akik korábban nem túlérzékenységi reakció miatt hagyták abba az abakavir alkalmazását (lásd 4.8 pont, „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” rész). A kezelés újraindítását ilyen betegek esetében olyan intézményben kell végezni, ahol azonnali orvosi segítség áll rendelkezésre.

Mitokondriális diszfunkció *in utero* expozíciót követően

A nukleozid/nukleotid analógok különböző mértékben befolyásolhatják a mitokondriális funkciót, ami a sztavudin, a didanozin és a zidovudin esetében a legkifejezettebb. Mitokondriális diszfunkcióról számoltak be azoknál a HIV negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy születés után nukleozid analóg expozíciónak voltak kitéve. Ezek az esetek túlnyomórészt zidovudint tartalmazó kezelésekkel

összefüggésben léptek fel. A legfontosabb jelentett mellékhatások haematológiai eltérések (anaemia, neutropenia) és anyagcserezavarok (hyperlactataemia, hyperlipasaemia) voltak. Ezek a mellékhatások gyakran átmenetiek voltak. Ritkán késői neurológiai zavarokról is beszámoltak (hypertonia, görcs, viselkedési zavarok). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarokról van-e szó. Ezeket az eredményeket minden olyan, *in utero* nukleozid/nukleotid analóg-expozíciónak kitett gyermeknél figyelembe kell venni, akinél ismeretlen etiológiájú, súlyos klinikai tünetek, különösen neurológiai tünetek jelentkeznek. Ezek az eredmények nem befolyásolják az antiretrovirális terápiára vonatkozó nemzeti ajánlásokat, amelyeket terhes nők számára, a HIV vertikális átvitelének megelőzése céljából dolgoztak ki.

Testtömeg- és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Pancreatitis

Pancreatitis előfordult, de ok-okozati összefüggése az abakavir-kezeléssel bizonytalan.

Hármas nukleozid kezelés

Magas vírusterhelésű betegek (>100 000 kópia/ml) estében az abakavir, lamivudin és zidovudin hármas kombináció alkalmazása különleges mérlegelést igényel (lásd 5.1 pont).

Nagy arányú virológiai eredménytelenségről és korai szakaszban kialakuló rezisztenciáról érkeztek jelentések, amikor az abakavirt tenofovir-dizoproxil-fumaráttal és lamivudinnal kombinálták, napi egyszeri adagolásban.

Májbetegség

A Ziagen biztonságosságát és hatásosságát még nem igazolták olyan betegek esetében, akiknek valamilyen jelentős májbetegsége is volt. A Ziagen alkalmazása nem ajánlott közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedők esetében (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Azoknál a betegeknél, akiknél már előzetesen kialakult májműködési zavar, beleértve a krónikus aktív hepatitiszt, nagyobb gyakorisággal jelentkeznek májfunkció-rendellenességek a kombinált antiretrovirális kezelés során, és ezért állapotukat a szokásos módon ellenőrizni kell. Ha az ilyen betegek májbetegségének rosszabbodása tapasztalható, mérlegelni kell a kezelés megszakítását vagy leállítását.

Krónikus hepatitis B vagy C vírusfertőzésben szenvedő betegek

A krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő és kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegeknél fokozott a májat érintő súlyos és potenciálisan fatális kimenetelű mellékhatások kockázata. A hepatitis B vagy C egyidejű antivirális kezelése esetén ezen gyógyszerek alkalmazási előírását is figyelembe kell venni.

Vesebetegség

A Ziagen nem javasolt végső stádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknek (lásd 5.2 pont).

Segédanyagok

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénekkal szemben gyulladáshoz vezető reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis carinii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladáshoz vezető tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását szintén jelentették immunreaktiváció esetén, azonban a jelentések szerint a kialakulás időpontja változó, és ezek az események akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (*combination antiretroviral therapy, CART*) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

Opportunista fertőzések

Ziagen-kezelésben vagy bármely más antiretrovirális terápiában részesülő betegekben a kezelés mellett is kialakulhatnak opportunistá fertőzések és a HIV-fertőzés egyéb szövődményei. Ezért a betegeket a HIV-hez kapcsolódó betegségek kezelésében gyakorlott orvosoknak kell gondos klinikai megfigyelés alatt tartani.

Cardiovascularis események

Habár az abakavirral végzett klinikai és megfigyeléses vizsgálatokból származó adatok ellentmondásos eredményeket mutatnak, több vizsgálat is arra utal, hogy az abakavirral kezelt betegekben megnő a cardiovascularis események (különösen a myocardialis infarctus) kockázata. Ezért a Ziagen rendelésekor törekedni kell minden befolyásolható rizikófaktor (pl. dohányzás, magas vérnyomás, hyperlipidaemia) minimalizálására.

Ezen túlmenően, a magas cardiovascularis kockázatú betegek esetében az abakavirt tartalmazó kezelési rend helyett fontolóra kell venni más kezelési lehetőségeket is.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az abakavir és más gyógyszerek P450-közvetítésű kölsönhatásának lehetősége csekély. *In vitro* vizsgálatok az abakavir citokróm P450 1A1 (CYP1A1) enzimre kifejtett gátló képességét mutatták. A P450 nem játszik jelentős szerepet az abakavir lebontásában és az abakavir csak korlátozott mértékben gátolja a CYP3A4 által közvetített metabolizmust. Az abakavir klinikailag releváns koncentrációkban ugyancsak nem gátolta *in vitro* a CYP2C9, illetve a CYP2D6 enzimek aktivitását. A májmetabolizmus indukcióját nem figyelték meg klinikai vizsgálatokban. Ezért kicsi a lehetősége a kölsönhatásnak antiretrovirális proteázgátló gyógyszerekkel és más, a főbb P450 enzimek által metabolizált gyógyszerekkel. Klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy nem lépnek fel klinikailag szignifikáns interakciók az abakavir, a zidovudin és a lamivudin között.

Az erős enziminduktorok, mint például a rifampicin, a fenobarbitál és a fenitoin az UDP-glukuronil-transzferázokra kifejtett hatásuk útján kismértékben csökkenthetik az abakavir plazmakoncentrációját.

Etanol: Az egyidejűleg fogyasztott etanol megváltoztatja az abakavir metabolizmusát, megnövelve az abakavir AUC-értékét kb. 41%-kal. Ezek az adatok nem tekinthetők klinikailag szignifikánsnak. Az abakavirnak nincs hatása az etanol metabolizmusára.

Metadon: Egy farmakokinetikai vizsgálatban naponta 2-szer 600 mg abakavirt együtt adva metadonnal az abakavir C_{max} értéke 35%-kal csökkent, a t_{max} -ot egy órával később érte el, de az AUC nem változott. Az abakavir farmakokinetikájában bekövetkező változások nem tűnnek klinikailag jelentősnek. Ugyanebben a vizsgálatban az abakavir a metadon szisztémás clearance-ét 22%-kal növelte. A gyógyszermetabolizáló enzimek indukciója ezért nem zárható ki. A metadonnal és abakavirral kezelt betegeket meg kell figyelni, hogy nem jelentkeznek-e aludozírozásra utaló megvonási tünetek, mivel esetenként a metadon újra beállítása szükséges lehet.

Retinoidok: A retionid vegyületek az alkohol-dehidrogenáz révén eliminálódnak. Interakciójuk abakavirral lehetséges, de még nem vizsgálták.

Riociguat: *In vitro* az abakavir gátolja a CYP1A1-et. A korábban egészséges vizsgálati alanyoknál észlelt riociguat $AUC_{(0-\infty)}$ értékekhez képest a riociguat egyszeri adagjának (0,5 mg) abakavir/dolutegravir/lamivudin kombinációt (600 mg/50 mg/300 mg naponta egyszer) szedő HIV-betegeknek történő egyidejű beadása hozzávetőleg háromszor magasabb riociguat $AUC_{(0-\infty)}$ értéket eredményezett. Szükség lehet a riociguat adagjának csökkentésére. Figyelembe kell venni a riociguat alkalmazási előírásában szereplő dózisajánlásokat.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Általános szabályként mind az állatkísérletes vizsgálatokat, mind a terhes nőknél szerzett klinikai tapasztalatokat figyelembe kell venni akkor, amikor a terhes nők HIV fertőzésének antiretrovirális kezeléséről, és következésképpen a HIV fertőzés újszülött felé történő vertikális transzmisszió kockázatának csökkentéséről döntenek.

Állatkísérletekben, patkányban kimutatták a fejlődő embryora és foetusra gyakorolt toxicitást, de nyulakban ezt nem észlelték (lásd 5.3 pont). Az abakavirról kimutatták, hogy állatkísérletes modellekben karcinogén (lásd 5.3 pont). Ezen adatok humán klinikai jelentősége nem ismert. Embereknél kimutatták, hogy az abakavir és/vagy metabolitjai átjutnak a placentán.

Terhes nőknél az első trimeszterben történt expozícióról rendelkezésre álló több, mint 800 vizsgálati eredmény és a második, valamint harmadik trimeszterben történt expozícióról elérhető több, mint 1000 vizsgálati eredmény nem jelzett az abakavirral kapcsolatos malformatív és foeto/neonatalis toxicitást. Ezen adatok alapján emberek esetében a malformatio kockázata nem valószínű.

Mitokondriális diszfunkció

Igazolták, hogy a nukleozid és nukleotid analógok *in vitro* és *in vivo* különböző mértékű mitokondriális károsodást okoznak. *In utero* és/vagy születés utáni nukleozid-analóg expozíciónak kitett, HIV-negatív csecsemőkben mitokondriális diszfunkciót jelentettek (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Az abakavir és metabolitjai kiválasztódnak a szoptató patkányok tejébe. Az abakavir az emberi anyatejbe szintén kiválasztódik. Nem állnak rendelkezésre adatok az abakavir három hónaposnál fiatalabb csecsemők esetében történő biztonságos alkalmazásáról. A HIV-fertőzés átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Állatkísérletekben kimutatták, hogy az abakavir nem gyakorol hatást a termékenységre (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Számos nemkívánatos reakció esetében nem világos, hogy ezek a Ziagen-nel, a HIV kezelésére használt számos gyógyszerkészítménnyel függenek össze, vagy a betegség előrehaladásának következményei.

Az alább felsorolt reakciók közül számos gyakran előfordul (hányinger, hányás, hasmenés, láz, levertség, bőrkiütés) abakavirra túlérzékeny betegekben. Ezért azokat a betegeket, akiknél ezen tünetek bármelyike jelentkezik, gondosan meg kell figyelni a túlérzékenységi reakció szempontjából (lásd 4.4 pont). Nagyon ritkán erythema multiforme, Stevens–Johnson-szindróma és toxikus epidermalis necrolysis eseteket jelentettek olyan esetekben, amikor az abakavir túlérzékenység nem volt kizárható. Ilyenkor az abakavir-tartalmú gyógyszer adását véglegesen le kell állítani.

Számos nemkívánatos hatás nem akadályozza a kezelés folytatását. Osztályozásuk a következő egyezményes módon történt: nagyon gyakori (>1/10), gyakori (>1/100 – <1/10), nem gyakori (>1/1000 – <1/100), ritka (>1/10 000 – <1/1000), nagyon ritka (<1/10 000).

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek

Gyakori: anorexia.

Nagyon ritka: tejsavas acidosis

Idegrendszeri betegségek

Gyakori: fejfájás.

Emésztőrendszeri betegségek

Gyakori: hányinger, hányás, hasmenés.

Ritka: pancreatitis.

A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei

Gyakori: bőrkiütés (szisztémás tünetek nélkül).

Nagyon ritka: erythema multiforme, Stevens–Johnson-szindróma és toxikus epidermalis necrolysis.

Általános tünetek a beadást követő helyi reakciók

Gyakori: láz, levertség, fáradtság.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Abakavirral szembeni túlérzékenység

A túlérzékenységi reakció okozta jelek és tünetek az alábbiakban kerülnek felsorolásra. Ezeket a klinikai vizsgálatok vagy a forgalomba hozatalt követő felmérések során észlelték. Azok a tünetek, amelyek a túlérzékenységi reakciókat jelző betegek **legalább 10%-ánál** jelentkeztek, félkövér betűvel kerültek szedésre.

Majdnem minden betegnek, akinél kialakulnak a túlérzékenységi reakciók, láza és/vagy bőrkiütése van (általában maculo-papularis vagy urticaria) a tünetegyüttes részeként, bár a reakciók előfordultak kiütés és láz nélkül is. További főbb tünetek közé tartoznak a gastrointestinalis, légzőszervi vagy általános tünetek mint a levertség és a rossz közérzet.

<i>Bőr</i>	Bőrkiütés (általában maculo-papularis vagy urticaria).
<i>Emésztőrendszer</i>	Hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, a szájnyálkahártya kifelégyesedése.
<i>Légzőrendszer</i>	Dyspnoe, köhögés, torokfájás, felnőttkori respirációs distresszindróma, légzési elégtelenség.
<i>Egyéb</i>	Láz, levertség, rossz közérzet, oedema, lymphadenopathia, hypotensio, conjunctivitis, anaphylaxia.
<i>Neurológiai/Pszichiátriai</i>	Fejfájás, paraesthesia.
<i>Haematológiai</i>	Lymphopenia.
<i>Máj/hasnyálmirigy</i>	Májfunkciós értékek emelkedése, hepatitis, májelégtelenség.
<i>Vázizom- és csontrendszeri</i>	Myalgia, ritkán myolysis, arthralgia, kreatin-foszfokinázszint emelkedés.
<i>Urológia</i>	Kreatininszint emelkedése, veseelégtelenség.

A túlérzékenységi reakcióval kapcsolatos tünetek a kezelés folytatásával rosszabbodnak, és életveszélyessé is válhatnak, illetve néhány esetben halálhoz vezettek.

Az abakavir-kezelés abakavir okozta túlérzékenységi reakciót követő újraindítása a tünetek gyors, órákon belüli visszatérésével jár. A túlérzékenységi reakció recidívája rendszerint súlyosabb, mint az első megjelenés volt, és életet veszélyeztető hypotonia, valamint halálozás is bekövetkezhet. Az abakavir-kezelés újraindítása után hasonló reakciók ritkán előfordultak olyan betegeknél is, akiknél a túlérzékenységnek csak egy fő tünete (lásd feljebb) jelentkezett az abakavir leállítása előtt, és nagyon ritkán olyan betegeknél is kialakultak, akiknél a kezelést úgy indították újra, hogy korábban nem voltak túlérzékenységi tüneteik (vagyis előzetesen abakavir-toleránsnak tekintett betegeknél).

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunisták fertőzésekkel szemben gyulladáshoz vezető reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását szintén jelentették immunreaktiváció esetén, azonban a jelentések szerint a kialakulás időpontja változó, és ezek az események akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Megváltozott laboratóriumi értékek

Ellenőrzött klinikai vizsgálatokban a Ziagen kezeléssel összefüggő laboratóriumi eltérések nem voltak gyakoriak, nem észleltek különbséget előfordulásuk tekintetében a Ziagen-nel kezelt betegek és a kontrollcsoportok között.

Gyermekek és serdülők

1206, 3 hónapos és 17 éves életkor közötti HIV-fertőzött gyermeket és serdülőt válogattak be az ARROW vizsgálatba (COL105677), akik közül 669-en kaptak abakavirt és lamivudint naponta egyszer vagy kétszer (lásd 5.1 pont). A felnőttekhez képest nem észleltek további biztonságossági problémákat a napi egyszeri vagy kétszeri adagolási rend szerint kezelt gyermekeknél és serdülőknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Klinikai vizsgálatokban egyes betegek maximum 1200 mg-os egyszeri és maximum 1800 mg-os napi Ziagen adagokat kaptak. A szokásos adagok mellett észleltek kívül további mellékhatásokról nem számoltak be. Az ennél nagyobb adagok hatásai ismeretlenek. Ha túlادagolás történik, a beteget meg kell figyelni, hogy jelentkeznek-e toxicitás tünetei (lásd 4.8 pont), és szükség esetén standard szupportív kezelést kell alkalmazni. Nem ismeretes, hogy az abakavir eltávolítható-e peritoneális dialízissel vagy hemodialízissel.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: nukleozid-reverz-transzkriptáz-inhibitorok ATC kód: J05AF06

Hatásmechanizmus

Az abakavir egy NRTI. A HIV-1 és a HIV-2 hatékony és szelektív inhibitora. Az abakavir intracellulárisan metabolizálódik az aktív származékká, a karbovir-5'-trifoszfáttá (TP). *In vitro* vizsgálatokban kimutatták, hogy a készítmény hatásmechanizmusa a HIV vonatkozásában a HIV reverz transzkriptáz enzim gátlása, aminek eredménye a lánctermináció és a vírus replikációs ciklusának megszakítása. Az abakavir sejtkultúrában kifejtett antivirális aktivitását nem antagonizálta, amikor a nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI) didanozinnal, emtricitabinnal, lamivudinnal, sztavudinnal, tenofovirral vagy zidovudinnal, a nem nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NNRTI) nevirapinnal vagy a proteáz-inhibitor (PI) amprenavirral kombinálták.

Rezisztencia

In vitro rezisztencia

A HIV-1 abakavir-rezisztens izolátumait *in vitro* kiválasztották és kapcsolatba hozták a reverz transzkriptáz (RT) kodon-régiói (M184V, K65R, L74V és Y115F kodonok) specifikus genotipikus változásaival. Az abakavirral szembeni vírusrezisztencia viszonylag lassan alakul ki *in vitro*, és többszörös mutáció szükséges a vad típusú vírus EC₅₀-értékének klinikailag jelentős emelkedéséhez.

In vivo rezisztencia (kezelésben még nem részesült betegek)

A legtöbb olyan betegből nyert izolátumokban, akik a pivotális klinikai vizsgálatokban a kezelés részeként abakavirt is kaptak, és kezelésük virológiailag sikertelen volt, vagy nem találtak az NRTI-kezeléssel összefüggő változást a kindulási értékekhez képest (45%), vagy csak M184V vagy M184I szelektálódott ki (45%). Az M184V vagy M184I szelekciója általában gyakori volt (54%), míg kevésbé volt gyakori a szelekció az L74V, a K65R és az Y115F esetében (5%, 1% és 1% ebben a

sorrendben). A gyógyszerelés kiegészítése zidovudinnal csökkentette az L74V és a K65R abakavir jelenlétében történő szelekciójának a gyakoriságát (zidovudinnal: 0/40, zidovudin nélkül: 15/192, 8%).

Kezelés	Abakavir + Combivir ¹	Abakavir + lamivudin + NNRTI	Abakavir + lamivudin + PI (vagy PI/ritonavir)	Összesen
Betegek száma	282	1094	909	2285
Virologiai sikertelenségek száma	43	90	158	291
„On-therapy” genotípusok száma	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%)
TAM-ok ³	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. A Combivir a lamivudin és a zidovudin fix dózisú kombinációja
2. Közöttük három nem-virologiai és négy nem megerősített virológiai sikertelenség.
3. Azon egyének száma, akiknél a timidin-analóg mutációk (TAM) száma ≥ 1 .

TAM-ok szelektálódhatnak ki, amikor timidin-analógokat társítanak abakavirral. Hat klinikai vizsgálat meta-analízise során az abakavirt zidovudin nélkül tartalmazó kezelési rendek esetén TAM nem szelektálódott ki (0/127), de abakavirt és a timidin-analóg zidovudint tartalmazó kezelések estén észleltek szelekciót (22/86, 26%).

In vivo rezisztencia (kezelésben már részesült betegek)

Klinikailag jelentős mértékben csökkent abakavir-érzékenységet mutattak ki olyan nem kontrollált vírusreplikációjú betegek klinikai izolátumaiban, akiket korábban más nukleozid-gátlókkal kezeltek, és akik ezekre rezisztensek voltak. Öt klinikai vizsgálat meta-analízise során, amelyekben az abakavirt a kezelés hatékonyságának növelése érdekében adták, 166 egyénből 123-nál (74%) volt M184V/I, 50-nél (30%) T215Y/F, 45-nél (27%) M41L, 30-nál (18%) K70R és 25-nél (15%) D67N. K65R-et nem találtak, és az L74V és az Y115F nem volt gyakori ($\leq 3\%$). A genotípusra vonatkozó prediktív érték logisztikai regressziós modellezése (a kiindulási HIV-1 RNS [vRNS], CD4+ sejtszám, a korábbi antiretrovirális kezelések száma és időtartama szerint korrigálva) során azt találták, hogy 3 vagy több NRTI rezisztenciával kapcsolatos mutáció jelenlétéhez csökkent válasz társul a 4. héten ($p=0,015$) vagy 4 vagy több mutáció megjelenése a 24. (medián érték) héten ($p \leq 0,012$). Ezen túlmenően, a 69 beékelődő komplex vagy a Q151M mutáció, amelyek általában a A62V, V75I, F77L and F116Y mutációkkal kombinációban vannak jelen, nagyfokú abakavir-rezisztenciát okoznak.

Kiindulási reverz transzkriptáz mutáció	4. hét (n = 166)		
	n	Átlagos változás vRNS (log ₁₀ c/ml)	A <400 kópia/ml vRNS százaléka
Nincs	15	-0,96	40%
Csak M184V	75	-0,74	64%
Bármilyen NRTI mutáció	82	-0,72	65%
Bármilyen két NRTI-vel kapcsolatos mutáció	22	-0,82	32%
Bármilyen három NRTI-vel kapcsolatos mutáció	19	-0,30	5%
Négy vagy több NRTI-vel kapcsolatos mutáció	28	-0,07	11%

Fenotípusos rezisztencia és keresztrezisztencia

Az abakavirral szembeni fenotípusos rezisztencia kialakulásához M184V szükséges, legalább egy másik abakavirral szelektált mutációval együtt, vagy M184V többféle TAM-mal. Az M184V vagy M184I mutációkkal összefüggő fenotípusos keresztrezisztencia más NRTI-kkel szemben korlátozott mértékű. A zidovudin, a didanozin, a sztavudin és a tenofovir megtartja antivirális aktivitását az ilyen HIV-1 variánsokkal szemben. Az M184V jelenléte K65R-rel együtt, növeli az abakavir, a tenofovir, a didanozid és a lamivudin közötti keresztrezisztenciát, továbbá az M184V jelenléte L74V-vel együtt, növeli az abakavir, a didanozid és a lamivudin közötti keresztrezisztenciát. Az M184V jelenléte Y115F-fel együtt, növeli az abakavir és a lamivudin közötti a keresztrezisztenciát. Az abakavir megfelelő alkalmazásához útmutatást adhatnak a jelenleg ajánlott rezisztencia-algoritmusok.

Keresztrezisztencia az abakavir és más csoportba tartozó antiretrovirális szerek (pl. PI-k vagy NNRTI-k) között nem valószínű.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Ziagen kedvező hatását elsősorban azokra a vizsgálatokra alapozzák, amelyek során antiretrovirális kezelésben még nem részesült, felnőtt betegek naponta kétszer 300 mg Ziagen-t, zidovudinnal és lamivudinnal kombinációban kaptak.

Napi kétszeri (300 mg) adagolás:

- *Kezelésben még nem részesült felnőttek*

Felnőtt betegekben, akik az abakavirt lamivudinnal és zidovudinnal kombinálva kapták, a kimutathatósági határ alatti vírusrészletű (<400 kópia/ml) betegek aránya közel 70%-os volt (intention to treat analízis a 48. héten), a CD4 sejtszám megfelelő emelkedésével együtt.

Egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban felnőtteknél az abakavir, a lamivudin és a zidovudin kombinációját hasonlították össze indinavir, lamivudin és zidovudin kombinációjával. Tekintettel az idő előtti megszakítások magas arányára (a kezelték 42%-a hagyta abba a randomizált kezelést a 48. hétre), nem lehet egyértelmű következtetést levonni a két kezelés

terápiás egyenértékűségére vonatkozóan a 48. héten. Bár az abakavirt és indinavirt tartalmazó kezelésben részesülő csoportok között hasonló antivirális hatást figyeltek meg azon betegek aránya alapján, akiknél a plazma vírusterhelése a kimutathatósági határ alatt volt (≤ 400 kópia/ml; az „intention to treat” (ITT) analízis alapján ez az arány 47% versus 49%, míg az „as treated” (AT) analízisben 86% versus 94% az abakavir és az indinavir kombinációk esetében, ebben a sorrendben), az indinavir-kombináció kedvezőbb eredményeket mutatott, különösen a betegek azon alcsoportjában, akiknél magas volt a vírusterhelés ($>100\ 000$ kópia/ml a vizsgálat kezdetén; ITT analízis alapján 46% versus 55%; AT analízis alapján 84% versus 93% az abakavir, illetve az indinavir esetében, ebben a sorrendben).

Egy multicentrikus, kettős vak kontrolllos vizsgálatban (CNA30024) 624 HIV-fertőzött, antiretrovirális kezelésben még nem részesült beteg randomizáció alapján vagy naponta kétszer 300 mg abakavirt, vagy naponta kétszer 300 mg zidovudint kapott, mindkét esetben naponta kétszer 150 mg lamivudin és naponta egyszer 600 mg efavirenzzel kombinációban. A kettős vak kezelést legalább 48 hétig folytatták. Az „intention to treat” (ITT) populációban az abakavir csoport betegeinek 70%-ánál érték el plazma HIV RNS ≤ 50 kópia/ml virológiai reakciót a 48. héten, összehasonlítva a zidovudin csoport betegeinek 69%-ával (a kezelési különbségek pontértékelése: 0,8, 95%-os CI -6,3, 7,9). Az „as treated” (AT) analízisben a két terápiás kar közti különbség feltűnőbb volt (az abakavir csoport betegeinek 88%-a, összehasonlítva a zidovudin csoport betegeinek 95%-ával (a kezelési különbségek pontértékelése: -6,8, 95%-os CI -11,8; -1,7). Mindenesetre, a két elemzés összevethető volt, azzal a következtetéssel, hogy a két terápiás kar egyike sem rosszabb a másiknál.

Az ACTG5095 egy randomizált (1:1:1), kettős vak, placebokontrolllos klinikai vizsgálat volt, amelyben 1147, antiretrovirális kezelésben még nem részesült HIV-fertőzött felnőtt bevonásával 3 terápiát hasonlítottak össze: zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), abakavir (ABC), efavirenz (EFV) vs ZDV/3TC/EFV vs ZDV/3TC/ABC. Átlagosan 32 heti követés után a három nukleoziddal végzett hármas kezelés (ZDV/3TC/ABC) virológiailag kevésbé volt sikeres, mint a két másik kezelési kar, függetlenül a kiindulási vírusterheléstől ($<$ vagy $>100\ 000$ kópia/ml), amennyiben a ZDV/3TC/ABC karon a kezelték 26%-ánál, a ZDV/3TC/EFV karon 16%-ánál, a 4 gyógyszeres karon pedig 13%-ánál volt virológiailag sikertelen a kezelés (HIV RNS >200 kópia/ml). A 48. héten azon betegek aránya, akiknél a HIV RNS 50 kópia/ml alatt volt, sorrendben 63%, 80%, ill. 86% volt a ZDV/3TC/ABC, a ZDV/3TC/EFV, ill. a ZDV/3TC/ABC/EFV karon. A vizsgálat Data Safety Monitoring Board-ja ekkor leállította a ZDV/3TC/ABC kart, tekintettel a virológiailag sikertelenül kezelték nagyobb arányára. A másik két karon vak elrendezésben folytatták a kezelést. 144 hetes átlagos követés után a ZDV/3TC/ABC/EFV karon a kezelték 25%-ánál és a ZDV/3TC/EFV karon 26%-uknál ítélték virológiailag sikertelennek a kezelést. A két kar között nem volt jelentős különbség az első virológiai kudarcig eltelt idő tekintetében ($p=0,73$, log-rank teszt). Ebben a vizsgálatban az ABC hozzáadása a ZDV/3TC/EFV kezeléshez nem növelte jelentősen a hatékonyságot.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virologiai kudarc (HIV RNS >200 kópia/ml)	32 hét	26%	16%	13%
	144 hét	-	26%	25%
Virologiai siker (48 hét HIV RNS <50 kópia/ml)		63%	80%	86%

- *Kezelésben már részesült felnőttek*

Kevésbé intenzív antiretrovirális kezelésben részesült felnőttek esetében az abakavir hozzáadása a kombinált antiretrovirális kezeléshez szerény előnyöket biztosított a vírusmennyiség csökkentésében (a medián érték változása 0,44 \log_{10} kópia/ml a 16. héten).

Az előzőleg intenzív NRTI kezelésben részesült betegek esetében az abakavir hatékonysága nagyon csekély. Az egy új kombinált kezelés részeként elérhető előnyök mértéke a korábbi terápia jellegétől és időtartamától függ, ami már esetleg az abakavirra keresztrezisztens HIV-1 variánsokat is kiszekelthetett.

Napi egyszeri (600 mg) adagolás:

- *Kezelésben még nem részesült felnőttek*

Az abakavir napi egyszeri adagolását egy multicentrikus, kettős vak kontrollos vizsgálat (CNA30021) támasztja alá, amelybe 770 HIV-fertőzött, kezelést még nem kapott felnőttet vontak be, akik elsősorban tünetmentes HIV-fertőzésben szenvedtek – Centre for Disease Control and Prevention (CDC) A stádium. Randomizáció alapján vagy naponta egyszer 600 mg vagy naponta kétszer 300 mg abakavirt kaptak, naponta egyszer adagolt efavirenzzel és lamivudinnal kombinációban. Hasonló klinikai eredményt figyeltek meg mindkét adagolási rend esetében (a kezelési különbségek pontértékelése -1,7, 95%-os CI -8,4, 4,9). Ezekből az eredményekből 95%-os biztonsággal megállapítható, hogy a valódi különbség nem nagyobb 8,4%-nál, a napi kétszeri adagolás javára. Ez a potenciális különbség eléggé kicsiny ahhoz, hogy le lehessen vonni azt a végső következtetést, miszerint a naponta egyszer adott abakavir nem rosszabb a napi kétszeri abakavirnál.

A virológiai sikertelenség (a vírusterhelés >50 kópia/ml) előfordulása összességében hasonlóképpen alacsony volt mind a naponta egyszer, mind a naponta kétszer kezelt csoportban (10%, ill. 8%). A genotípus vizsgálatához használt kevés mintában az volt a tendencia, hogy az naponta egyszeri adagolásnál nagyobb arányban voltak NRTI-hez társult mutációk a naponta kétszeri abakavir adagoláshoz képest. Egyértelmű következtetések nem vonhatók le ebből a vizsgálatból, tekintettel a kapott adatok korlátozott mennyiségére. Az abakavir napi egyszeri adagolásban hosszú távon (48 hétnél tovább) történő alkalmazásáról jelenleg kevés az adat.

- *Kezelésben már részesült felnőttek*

A CAL30001 vizsgálatban 182, korábban virológailag eredménytelenül már kezelt beteg kapott randomizáltan vagy fix dózisú abakavir/lamivudin kombinációt (FDC) naponta egyszer, vagy 300 mg abakavirt naponta kétszer és 300 mg lamivudint naponta egyszer, mindkét esetben tenofovirral és egy PI-vel vagy egy NNRTI-vel kombinációban, 48 héten keresztül. Az eredmények alapján az FDC-t kapó csoport állapota nem volt rosszabb a napi kétszer abakavirral kezeltékénél, a HIV-1 RNS hasonló csökkenése alapján, amit a kiindulási értékből kivont átlagos görbe alatti területből számítottak (AAUCMB, -1,65 log₁₀ kópia/ml versus -1,83 log₁₀ kópia/ml, a 95%-os CI -0,13, 0,38). A HIV-1 RNS <50 kópia/ml (50% versus 47%) és <400 kópia/ml (54% versus 57%) arány ugyancsak hasonló volt a két csoportban (ITT populáció). Mivel azonban a vizsgálatba kevésbé intenzív kezelésben részesült betegeket vontak be, és a vizsgálat két karja nem volt kiegyensúlyozott a kiindulási vírusterhelés tekintetében, ezeket az eredményeket megfontoltan kell értelmezni.

Az ESS30008 vizsgálatban 260, kezelésben már részesült beteg, akiknél az első kezelésben a naponta kétszer adott 300 mg abakavir és 150 mg lamivudin plusz egy PI vagy NNRTI vírus szuppressziót eredményezett, random elrendezésben vagy ezt a kezelést kapta tovább, vagy átváltott abakavir/lamivudin FDC plusz egy PI vagy NNRTI szedésére 48 héten keresztül. Az eredmények azt mutatják, hogy az FDC csoportban a virológiai eredmény hasonló volt (nem rosszabb), mint az abakavir plusz lamivudin csoportban, azon személyek aránya alapján, akiknél a HIV-1 RNS <50 kópia/ml volt (90%, illetve 85%, 95%-os CI -2,7, 13,5).

Kiegészítő információk:

A Ziagen gyógyszerbiztonságát és hatékonyságát még nem értékelték ki teljesen a különböző, többgyógyszeres kombinált kezelési sémákban (különösen az NNRTI-ket tartalmazó kombinációkban).

Az abakavir átjut a cerebrospinális folyadékba (CSF) (lásd 5.2 pont), és megállapították, hogy csökkenti a HIV-1 RNS szintet a CSF-ben. Ugyanakkor az AIDS dementia complexben szenvedő betegekben nem volt hatása a neuropszichológiai teljesítményre.

Gyermekek és serdülők:

HIV-fertőzött gyermekek és serdülők randomizált, multicentrumos, kontrollos vizsgálata keretében egy randomizált összehasonlító vizsgálatot végeztek a napi egyszeri, illetve kétszeri adagolási rend szerint alkalmazott abakavirral és lamivudinnal. 1206, 3 hónapos és 17 éves életkor közötti gyermeket és serdülőt válogattak be az ARROW vizsgálatba (COL105677), és az adagolást az Egészségügyi Világszervezet kezelési ajánlásai (Csecsemők és gyermekek HIV fertőzésének antiretrovirális kezelése, 2006) alapján, testtömeg csoportok szerint végezték. Harminchat hetes olyan kezelést követően, amelynek során naponta kétszer alkalmazták az abakavirt és a lamivudint, 669 alkalmas beteget randomizáltak, legalább 96 hétig vagy az abakavir és a lamivudin napi kétszeri alkalmazást folytató, vagy napi egyszeri alkalmazásra átállított csoportba. Megjegyzendő, hogy ebből a vizsgálatból nem álltak rendelkezésre klinikai adatok egy éves életkor alatti gyermekekre vonatkozóan. Az eredményeket az alábbi táblázat összegzi:

A 48. és a 96. héten mért <80 kópia/ml plazma HIV-1 RNS virológiai válaszok az abakavirt+lamivudint napi egyszeri, illetve kétszeri adagolási rend szerint szedő randomizált csoportokban az ARROW vizsgálatban (obszervációs analízis)

	Napi kétszeri alkalmazás N (%)	Napi egyszeri alkalmazás N (%)
0. hét (≥36 kezelési hét után)		
<80 kópia/ml plazma HIV-1 RNS	250/331 (76)	237/335 (71)
Kockázat különbség (napi egyszeri – kétszeri adagolás)	-4,8% (95%-os CI -11,5% to +1,9%), p=0,16	
48. hét		
<80 kópia/ml plazma HIV-1 RNS	242/331 (73)	236/330 (72)
Kockázat különbség (napi egyszeri – kétszeri adagolás)	-1,6% (95%-os CI -8,4% to +5,2%), p=0,65	
96. hét		
<80 kópia/ml plazma HIV-1 RNS	234/326 (72)	230/331 (69)
Kockázat különbség (napi egyszeri – kétszeri adagolás)	-2,3% (95%-os CI -9,3% to +4,7%), p=0,52	

Az előre meghatározott, -12%-os non-inferioritási határ alapján az elsődleges végpont (a 48. héten <80 kópia/ml) és a másodlagos végpont (a 96. héten <80 kópia/ml), valamint az összes vizsgált határérték (<200 kópia/ml, <400 kópia/ml, <1000 kópia/ml) tekintetében, amelyek mind jóval belül estek ezen a non-inferioritási határon, a napi egyszeri adagolású abakavir+lamivudin csoport bizonyítottan nem volt rosszabb (non-inferior), mint a napi kétszeri adagolással kezelt csoport. A napi egyszeri, illetve kétszeri adagolás heterogenitását vizsgáló alcsoport analízis nem igazolt jelentős nemi, életkori, illetve vírusterhelésből származó hatást a randomizáláskor. A következtetések az analitikai módszertől függetlenül a non-inferioritást támasztották alá.

Egy külön vizsgálatban, amely gyermekeknél vak elrendezés nélkül hasonlította össze az NRTI kombinációkat (vak elrendezésben vagy anélkül alkalmazott nelfinavirrel), az abakavirral és lamivudinnal kezelték (71%), illetve az abakavirral és zidovudinnal kezelték (60%) nagyobb arányánál észlelték ≤400 kópia/ml HIV-1 RNS értéket a 48. héten, szemben azokkal, akiket lamivudinnal és zidovudinnal kezelték (47%) [p = 0,09, beválogatás szerinti analízis]. Hasonlóan, az abakavirt tartalmazó kombinációkkal kezelt gyermekeknél nagyobb arányban figyeltek meg ≤50 kópia/ml HIV-1 RNS értéket a 48. héten (53%, 42% és 28% a fenti sorrendben, p = 0,07).

Egy farmakokinetikai vizsgálatban (PENTA 15) négy, 12 hónapnál fiatalabb, virológiailag kontrollált beteget átállítottak az abakavir plusz lamivudin belsőleges oldattal történő napi kétszeri adagolási rendről napi egyszeri adagolásra. A 48. héten három betegnél nem kimutatható vírusterhelést észleltek, míg egy esetben 900 kópia/ml HIV RNS plazmaszintet mértek. Nem észleltek biztonságossági problémát ezeknél a betegeknél.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az abakavir szájon át bevéve gyorsan és jól felszívódik. Az orálisan adott abakavir abszolút biohasznosulása felnőttekben kb. 83%. A per os bevételt követően az abakavir maximális szérumkoncentrációjának átlagos elérési ideje (t_{max}) kb. 1,5 óra a tablettá esetében, míg az oldatnál kb. 1,0 óra.

Terápiás adagolás, naponta kétszer 300 mg adagolása esetén az abakavir steady state C_{max} és C_{min} középértéke (CV) kb. 3,00 $\mu\text{g/ml}$ (30%), ill. 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (99%). 12 órás adagolási intervallum esetén az AUC középértéke (CV) 6,02 $\mu\text{g}\times\text{óra/ml}$ (29%) volt, ez kb. 12,0 $\mu\text{g}\times\text{óra/ml}$ napi AUC-nek felel meg. A belsőleges oldat esetében a C_{max} -érték valamivel magasabb, mint a tablettánál. 600 mg abakavir tablettában történő bevétele után az abakavir C_{max} középértéke (CV) kb. 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28%), és az AUC_{∞} középértéke (CV) 11,95 $\mu\text{g}\times\text{óra/ml}$ (21%) volt.

A táplálék késleltette a felszívódást és csökkentette a C_{max} értéket, de az általános plazmakoncentrációt (AUC) nem befolyásolta. Ezért a Ziagen-t be lehet venni étkezéskor vagy két étkezés közötti időszakban is.

Az összetört tabletták kevés pépes étellel vagy folyadékkal történő adagolása várhatóan nem befolyásolja a gyógyszerkészítmény minőségét, és ennek következtében a klinikai hatás megváltozása sem várható. Ezt a következtetést fizikai-kémiai és farmakokinetikai adatok támasztják alá, feltételezve, hogy a beteg a tablettát 100%-ban összetöri és elkeveri, valamint azonnal elfogyasztja.

Eloszlás

Intravénás alkalmazást követően a látszólagos eloszlási térfogat mintegy 0,8 l/ttkg volt, jelezve, hogy az abakavir szabadon behatol a testszövetekbe.

HIV-fertőzött betegeken végzett vizsgálatok szerint az abakavir jól penetrál a cerebrospinális folyadékba (CSF), a CSF/plazma AUC arány 30 és 44% között volt. A megfigyelt csúskoncentráció értékek 9 szer nagyobbak, mint az abakavir 0,08 $\mu\text{g/ml}$ -es, illetve 0,26 μM -os IC_{50} értékei, naponta kétszer 600 mg abakavir adása esetén.

A plazmafehérje kötődésre vonatkozó *in vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy az abakavir terápiás koncentrációkban csak kis-közepes mértékben (kb. 49%) kötődik az emberi plazmafehérjékhez. Ebből arra lehet következtetni, hogy kicsi a valószínűsége a plazmafehérjéről történő leszorításon alapuló gyógyszerkölesönhatásnak.

Biotranszformáció

Az abakavirt elsősorban a máj bontja le, az alkalmazott adag kb. 2%-át a vese választja ki, változatlan formában. A metabolizmus emberben elsődlegesen az alkohol-dehidrogenáz és a glukuronid-képződés révén történik, ennek során 5'-karboxilsav, illetve 5'-glukuronid képződik, melyek az alkalmazott dózis mintegy 66%-át teszik ki. A metabolitok a vizelettel ürülnek.

Elimináció

Az abakavir átlagos felezési ideje kb. 1,5 óra. Az abakavir többszöri orális adagolása során napi kétszer 300 mg dózisban nincs szignifikáns kumuláció. Az abakavir eliminációja a májmetabolizmus

útján történik, majd a metabolitok elsősorban a vizelettel választódnak ki. A metabolitok és a változatlan abakavir együttesen a bevitt abakavir adagnak mintegy 83%-át teszik ki a vizeletben, a maradék a széklettel távozik.

Intracelluláris farmakokinetika

Egy vizsgálatban, melyben 20 HIV-fertőzött beteg 300 mg abakavirt kapott naponta kétszer, a 24 órás mintavételi időszak előtt egyetlen 300 mg-os adagot alkalmazva, a karbovir-TP terminális intracellulári felezési idejének geometriai középértéke steady state esetén 20,6 óra volt, az abakavir plazmában mért felezési idejének geometriai középértékéhez képest, ami ebben a vizsgálatban 2,6 óra volt. Egy keresztezett vizsgálatban, amelybe 27 HIV-fertőzött beteget vontak be, az intracelluláris karbovir-TP expozíció magasabb volt a naponta egyszer 600 mg abakavir adagolási rend ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max24,ss} + 99\%$ és $C_{trough} + 18\%$), mint a naponta kétszer 300 mg-os adagolási rend esetén. Összességében, ezek az adatok alátámasztják 600 mg abakavir napi egyszeri adagolását HIV-fertőzött betegek kezelésére. Továbbá, a naponta egyszer adagolt abakavir hatékonyságát és biztonságosságát egy pivotális klinikai vizsgálatban is kimutatták (CNA30021 – lásd 5.1 pont, Klinikai tapasztalatok).

Különleges betegcsoportok:

Májkárosodás

Az abakavirt elsősorban a máj metabolizálja. Az abakavir farmakokinetikáját enyhe májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh érték 5-6) betegeknél vizsgálták, akik egyszeri dózisban 600 mg abakavirt kaptak – az AUC medián (tartomány) értéke 24,1 (10,4-54,8) $\mu\text{g}\times\text{óra}/\text{ml}$ volt. Az eredmények azt mutatták, hogy az átlagos emelkedés (90%-os CI) az abakavir AUC értékénél 1,89-szeres [1,32; 2,70], míg az eliminációs felezési időnél 1,58-szoros [1,22; 2,04] volt. Enyhe májbetegségben szenvedő betegeknél nem adható egyértelmű dóziscsökkentési ajánlás, az abakavir expozíció jelentős variabilitása miatt.

Az abakavir alkalmazása nem ajánlott közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében.

Vesekárosodás

Az abakavirt elsősorban a máj metabolizálja, és kb. 2%-a választódik ki változatlan formában a vizelettel. Az abakavir farmakokinetikája a végső stádiumú vesebetegségben szenvedőkben hasonló a normális vesefunkciójú betegekéhez. Éppen ezért nincs szükség az adagok csökkentésére vesekárosodásban szenvedő betegekben. Korlátozott tapasztalatok alapján a Ziagen adását kerülni kell a végső stádiumban levő vesebetegeknek.

Gyermekek

A gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok alapján a gyermekeknek adott belsőleges oldatból és tablettá gyógyszerformából az abakavir gyorsan és jól felszívódik. Kimutatták, hogy az abakavir plazma-expozíciók mindkét gyógyszerforma esetében azonosak voltak ugyanolyan dózis alkalmazása mellett. Az abakavir belsőleges oldatot az ajánlott adagolási rend szerint kapó gyermekek a felnőttekéhez hasonló abakavir plazma-expozíciót érnek el. Az abakavir orális tablettákat az ajánlott adagolási rend szerint szedő gyermekek nagyobb abakavir plazma-expozíciót érnek el, mint a belsőleges oldatot kapó gyermekek, mert a tablettá gyógyszerformával nagyobb mg/ttkg adagokat alkalmaznak.

Nem áll rendelkezésre elég biztonságossági adat a Ziagen adásának ajánlásához 3 hónaposnál fiatalabb gyermekek részére. A kevés rendelkezésre álló adat alapján a 2 mg/ttkg belsőleges oldat adag 30 naposnál fiatalabb újszülöttekben azonos vagy nagyobb AUC értékeket eredményezett, összehasonlítva az idősebb gyermekeknek adott 8 mg/ttkg belsőleges oldat adaggal.

A farmakokinetikai adatok 3 olyan farmakokinetikai vizsgálatból (PENTA 13, PENTA 15 és ARROW PK alvizsgálat) származnak, amelyekben 12 évesnél fiatalabb gyermekek kerültek bevonásra. Az adatokat a lenti táblázat ismerteti:

Az abakavir dinamikus egyensúlyi plazma AUC- (0-24) ($\mu\text{g}\times\text{óra}/\text{ml}$) értékek összefoglalása és a

napi egyszeri és kétszeri orális alkalmazás statisztikai összehasonlításainak vizsgálatok közötti összehasonlítása

Vizsgálat	Korcsoport	Abakavir 16 mg/ttkg napi egyszeri alkalmazás Geometriai átlagérték (95%-os CI)	Abakavir 4 mg/ttkg napi kétszeri alkalmazás Geometriai átlagérték (95%-os CI)	A napi egyszeri, illetve kétszeri alkalmazás összehasonlítása GLS átlagarány (90%-os CI)
ARROW PK alvizsgálat 1. rész	3-12 év (N=36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89, 1,08)
PENTA 13	2-12 év (N=14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	3-36 hónap (N=18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

A PENTA 15 vizsgálatban négy, 12 hónaposnál fiatalabb, olyan beteg lamivudin plazma AUC (0-24) geometriai átlaga (95%-os CI), akiket a napi kétszeri adagolási rendről a napi egyszerire állítottak át (lásd 5.1 pont), 15,9 (8,86, 28,5) $\mu\text{g}\times\text{óra}/\text{ml}$ volt a napi egyszeri adagolás, míg 12,7 (6,52, 24,6) $\mu\text{g}\times\text{óra}/\text{ml}$ volt a napi kétszeri adagolás során.

Idősek

Az abakavir farmakokinetikáját nem vizsgálták 65 évnél idősebb betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az abakavir nem volt mutagén baktérium tesztekben, de aktivitást mutatott *in vitro* emberi lymphocytá kromoszóma-aberrációs vizsgálatban, az egér lymphoma tesztben, valamint az *in vivo* mikronukleusz tesztben. Ez összhangban van más nukleozid-analógok ismert aktivitásával. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy csekély a lehetősége annak, hogy az abakavir magas vizsgálati koncentrációkban akár *in vitro*, akár *in vivo* kromoszóma-károsodást okozzon.

Karcinogenitási vizsgálatokban per os adtak abakavirt egereknek, patkányoknak, és mind a malignus, mind a nem malignus tumorok incidenciája növekedett. Malignus tumorok előfordultak mindkét faj hím állataiban a preputialis mirigyben, és a nőstények clitoris mirigyében, patkányoknál a hímek pajzsmirigyében, és a nőstények májában, húgyhólyagjában, nyirokcsomóiban és subcutisában.

Ezeket a tumorokat elsősorban a legnagyobb dózisok, egereknél 330 mg/ttkg/nap, míg patkányoknál 600 mg/ttkg/nap adása esetén észlelték. Kivételt képezett a praeputialis mirigy-tumor, amely egerekben 110 mg/ttkg dózisonál jelentkezett. A hatással nem rendelkező dózisszinten (no effect level) végzett szisztémás expozíció egerekben és patkányokban a humán terápia során fennálló szisztémás expozíció háromszorosának, ill. hétszeresének felelt meg. Jóllehet emberben a karcinogenitási potenciál nem ismert, ezek az adatok arra utalnak, hogy a potenciális klinikai haszon nagyobb, mint a karcinogenitás kockázata.

A preklinikai toxikológiai vizsgálatok során patkányokban és majmokban az abakavir kezelés megnövelte a máj tömegét. Ennek klinikai jelentősége nem ismert. Klinikai vizsgálatokból szerzett bizonyítékok nem állnak rendelkezésre az abakavir hepatotoxikus hatásáról. Továbbá, az abakavir metabolizmusának autoindukcióját, ill. más, a máj útján metabolizálódó gyógyszerkészítmények metabolizmusának indukcióját nem észlelték emberben.

Abakavirt két évig adva, egereken és patkányokon enyhe myocardialis degenerációt észleltek. A szisztémás expozíció 7-24-szerese volt a várható humán expozíciónak. E megfigyelések klinikai jelentősége nem ismert.

Reprodukciós toxicitási vizsgálatokban patkányokban embrió és foetalis toxicitást figyeltek meg, de nyulakban nem. Az észlelt megfigyelések közé tartozott a csökkent foetalis testtömeg, a foetalis oedema, továbbá a csontváz variációk/malformációk előfordulásának növekedése, a korai intrauterin elhalás és halvaszülés. Az abakavir teratogén potenciáljára vonatkozólag nem vonhatók le következtetések az embrio-foetalis toxicitás miatt.

Patkányokon végzett fertilitási vizsgálatban az abakavir nem befolyásolta sem a nőstények, sem a hímek termékenységet.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

mikrokristályos cellulóz
karboximetil-keményítő-nátrium
magnézium-sztearát
kolloid szilícium-dioxid

Tablettabevonat:

triacetin
hipromellóz
titán-dioxid
poliszorbát 80
sárga vas-oxid.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

60 db tableta gyermekbiztos (PVC/alumínium/papír) buboréksomagolásban, faltkartonban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/112/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1999. július 8.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. március 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ziagen 20 mg/ml belsőleges oldat

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A belsőleges oldat 20 mg abakavirt tartalmaz milliliterenként (szulfát formájában).

Ismert hatású segédanyagok:

Szorbit (E420) 340 mg/ml

Metil-parahidroxibenzoát (E218) 1,5 mg/ml

Propil-parahidroxibenzoát (E216) 0,18 mg/ml

Propilén-glikol (E1520) 50 mg/ml

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges oldat.

Tiszta vagy enyhén opálos, sárgás vizes oldat, amely idővel barna színűvé válhat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Ziagen az emberi immunhiány-vírus (HIV) fertőzések kombinált antiretrovirális kezelésére javallott felnőtteknél, serdülőknél és gyermekeknél (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A Ziagen kedvező hatásának kimutatása főleg előzetesen nem kezelt felnőtt betegek napi kétszeri adagolással történő kombinált kezelésével végzett vizsgálatok eredményein alapszik (lásd 5.1 pont).

Az abakavir-terápia megkezdése előtt valamennyi HIV-fertőzött betegen HLA-B*5701 allél hordozás szűrést kell végezni, rasszbeli hovatartozástól függetlenül (lásd 4.4 pont). Az abakavir nem alkalmazható olyan betegeknél, akikről ismert, hogy HLA-B*5701 allél hordozók.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Ziagen-t a HIV-fertőzés kezelésében tapasztalt orvosnak kell rendelnie.

A Ziagen-t be lehet venni táplálékkal és anélkül is.

A Ziagen tablettá formájában is rendelkezésre áll.

Felnőttek, serdülők és gyermekek (legalább 25 kg testtömegűek):

A Ziagen ajánlott adagja napi 600 mg (30 ml). Ez beadható vagy naponta kétszer 300 mg (15 ml), vagy naponta egyszer 600 mg (30 ml) formájában (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Gyermekek (25 kg-nál kisebb testtömegűek):

Gyermekek egy éves életkortól: az ajánlott adag naponta kétszer 8 mg/ttkg, vagy naponta egyszer 16 mg/ttkg, maximum napi 600 mg (30 ml) összdózisig.

Gyermekek három hónapostól egy éves életkorig: az ajánlott adag naponta kétszer 8 mg/ttkg. Ha a naponta kétszeri adagolás nem lehetséges, mérlegelhető a naponta egyszeri adagolási rend (16 mg/ttkg/nap). Figyelembe kell venni, hogy a naponta egyszeri adagolási renddel kapcsolatos adatok nagyon korlátozott számúak ebben a betegcsoportban (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Három hónaposnál fiatalabb gyermekek: Három hónaposnál fiatalabb csecsemőkre vonatkozóan kevés a tapasztalat (lásd 5.2 pont).

Ha a beteg áttér a napi kétszeri alkalmazásról napi egyszeri alkalmazásra, az ajánlott napi egyszeri adagot (lásd fent) kb. 12 órával az utolsó napi kétszeri adag bevitelét követően kell bevenniük, majd a továbbiakban kb. 24 óránként ezzel az ajánlott napi egyszeri adaggal kell folytatniuk a kezelést. A napi kétszeri alkalmazásra való visszatérés esetén a betegeknek a napi kétszeri adag szedését kb. 24 órával az utolsó napi egyszeri adag bevitelét követően kell megkezdeniük.

Különleges betegcsoportok

Veseelégtelenség

Nem szükséges a Ziagen adagolásának megváltoztatása renális diszfunkcióban szenvedő betegek esetében. Végző stádiumban levő vesebetegségben szenvedő betegeknél azonban a Ziagen alkalmazása nem ajánlott (lásd 5.2 pont).

Májelégtelenség

Az abakavirt elsősorban a máj metabolizálja. Enyhe májelégtelenségben (Child-Pugh érték 5-6) szenvedő betegeknél nem adható egyértelmű dózisajánlás. Közepesen súlyos vagy súlyos májelégtelenségben szenvedő betegekkel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre klinikai adatok, ezért az abakavir alkalmazása nem ajánlott, ha nem feltétlenül indokolt. Ha enyhe májelégtelenségben szenvedő betegek kapnak abakavirt, szoros megfigyelés szükséges, beleértve az abakavir plazmaszintjének monitorozását, amennyiben ez megoldható (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Idősek

Jelenleg nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok 65 évesnél idősebb betegekre vonatkozóan.

4.3 Ellenjavallatok

Abakavirral vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység. Lásd 4.4 és 4.8 pont.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenységi reakciók (lásd még 4.8 pont):

Az abakavir a túlérzékenységi reakciók kockázatával jár (lásd 4.8 pont), amelyek jellemzői a láz és/vagy a bőrkiütés egyéb olyan tünetekkel, amelyek több szerv érintettségét jelzik. Az abakavir alkalmazása során túlérzékenységi reakciókat figyeltek meg, amelyek némelyike életveszélyes, ritkán pedig halálos kimenetelű volt, ha nem kezelték megfelelően.

Az abakavir okozta túlérzékenységi reakciók kialakulásának kockázata magas az igazoltan HLA-B*5701 allél-pozitív betegeknél. Azonban jelentettek abakavir okozta túlérzékenységi reakciókat alacsonyabb gyakorisággal olyan betegeknél is, akik nem hordozzák ezt az allélt.

Ezért az alábbi intézkedéseket be kell tartani:

- A HLA-B*5701 státuszt a kezelés megkezdése előtt mindig dokumentálni kell.
- Ziagen-kezelést sohasem szabad kezdeményezni pozitív HLA-B*5701 státuszú betegeknél és olyan negatív HLA-B*5701 státuszúaknál, akiknél abakavir-tartalmú kezelési rend (pl.

Kivexa, Trizivir, Triumeq) korábbi alkalmazása során abakavir okozta túlérzékenységi reakciót gyanítottak.

- Túlérzékenységi reakció gyanúja esetén **a Ziagen alkalmazását haladéktalanul abba kell hagyni**, még a HLA-B*5701 allél hiányában is. A Ziagen-kezelés leállításának késlekedése a túlérzékenységi reakció kialakulását követően életveszélyes reakcióhoz vezethet.
- A Ziagen-kezelés túlérzékenységi reakció gyanúja miatti leállítása után **Ziagen-nel vagy más abakavir-tartalmú gyógyszerrel** (pl. Kivexa, Trizivir, Triumeq) **történő kezelést tilos újra kezdeni**.
- Az abakavir-tartalmú kezelés abakavir túlérzékenységi reakció gyanúját követően történő újraindítása a tünetek órákon belüli hirtelen visszatérését eredményezheti. Ez a recidíva rendszerint súlyosabb, mint az első megjelenés volt és életet veszélyeztető hypotonia, valamint halálozás is bekövetkezhet.
- Az abakavir-kezelés újrakezdésének elkerülése érdekében azokat a betegeket, akiknél túlérzékenységi reakció gyanúja állt fenn, utasítani kell arra, hogy semmisítsék meg a megmaradt Ziagen belsőleges oldatot.
- *Az abakavir túlérzékenységi reakció klinikai leírása*

Az abakavir okozta túlérzékenységi reakció jellemzőit jól jellemezték a klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követő ellenőrzés során. A tünetek rendszerint az abakavir-kezelés megkezdésétől számított első hat hét során jelennek meg (a kialakulásig terjedő átlagos időtartam 11 nap), **azonban ezek a reakciók a kezelés során bármikor kialakulhatnak**.

Majdnem mindegyik abakavir túlérzékenységi reakció lázzal és bőrkiütéssel társul. Az abakavir túlérzékenységi reakció részeként megfigyelt egyéb jelek és tünetek részletes leírása a 4.8 pontban szerepel („Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” rész), beleértve a légúti és a gastrointestinalis tüneteket is. Fontos tudni, hogy az ilyen tünetek **a túlérzékenységi reakció tévesen, légzőszervi betegségként (pneumonia, bronchitis, pharyngitis) vagy gastroenteritisként történő diagnosztizálásához vezethetnek**.

A túlérzékenységi reakcióval kapcsolatos tünetek a kezelés folytatásával rosszabbodhatnak, és életveszélyessé is válhatnak. Ezek a tünetek általában megoldódnak az abakavir-kezelés leállításával.

Ritka esetekben azoknál a betegeknél is kialakultak néhány órán belül életveszélyes reakciók az abakavir-kezelés újraindításakor, akik korábban nem túlérzékenységi reakció miatt hagyták abba az abakavir alkalmazását (lásd 4.8 pont, „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” rész). A kezelés újraindítását ilyen betegek esetében olyan intézményben kell végezni, ahol azonnali orvosi segítség áll rendelkezésre.

Mitokondriális diszfunkció *in utero* expozíciót követően

A nukleozid/nukleotid analógok különböző mértékben befolyásolhatják a mitokondriális funkciót, ami a sztavudin, a didanozin és a zidovudin esetében a legkifejezettebb. Mitokondriális diszfunkcióról számoltak be azoknál a HIV negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy születés után nukleozid analóg expozíciónak voltak kitéve. Ezek az esetek túlnyomórészt zidovudint tartalmazó kezelésekkel összefüggésben léptek fel. A legfontosabb jelentett mellékhatások haematológiai eltérések (anaemia, neutropenia) és anyagcserezavarok (hyperlactataemia, hyperlipasaemia) voltak. Ezek a mellékhatások gyakran átmenetiek voltak. Ritkán késői neurológiai zavarokról is beszámoltak (hypertonia, görcs, viselkedési zavarok). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarokról van-e szó. Ezeket az eredményeket minden olyan, *in utero* nukleozid/nukleotid analóg-expozíciónak kitétt gyermeknél figyelembe kell venni, akinél ismeretlen etiológiájú, súlyos klinikai tünetek, különösen neurológiai tünetek jelentkeznek. Ezek az eredmények nem befolyásolják az antiretrovirális terápiára

vonatkozó nemzeti ajánlásokat, amelyeket terhes nők számára, a HIV vertikális átvitelének megelőzése céljából dolgoztak ki.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Pancreatitis

Pancreatitis előfordult, de ok-okozati összefüggése az abakavir-kezeléssel bizonytalan.

Hármas nukleozid kezelés

Magas vírusterhelésű betegek (>100 000 kópia/ml) estében az abakavir, lamivudin és zidovudin hármas kombináció alkalmazása különleges mérlegelést igényel (lásd 5.1 pont).

Nagy arányú virológiai eredménytelenségről és korai szakaszban kialakuló rezisztenciáról érkeztek jelentések, amikor az abakavirt tenofovir dizoproxil fumaráttal és lamivudinnal kombinálták, napi egyszeri adagolásban.

Májbetegség

A Ziagen biztonságosságát és hatásosságát még nem igazolták olyan betegek esetében, akiknek valamilyen jelentős májbetegsége is volt. A Ziagen alkalmazása nem ajánlott közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedők esetében (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Azoknál a betegeknél, akiknél már előzetesen kialakult májműködési zavar, beleértve a krónikus aktív hepatitiszt, nagyobb gyakorisággal jelentkeznek májfunkció-rendellenességek a kombinált antiretrovirális kezelés során, és ezért állapotukat a szokásos módon ellenőrizni kell. Ha az ilyen betegek májbetegségének rosszabbodása tapasztalható, mérlegelni kell a kezelés megszakítását vagy leállítását.

Krónikus hepatitis B vagy C vírus társfertőzésben szenvedő betegek

A krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő és kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegeknél fokozott a májat érintő súlyos és potenciálisan fatális kimenetelű mellékhatások kockázata. A hepatitis B vagy C egyidejű antivirális kezelése esetén ezen gyógyszerek alkalmazási előírását is figyelembe kell venni.

Vesebetegség

A Ziagen nem javasolt végső stádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknek (lásd 5.2 pont).

Segédanyagok

A Ziagen belsőleges oldat 1 ml-enként 340 mg szorbitot tartalmaz. Az ajánlott adagolásban szedve, minden 15 ml-es adagban megközelítőleg 5 g szorbit van. A ritka örökletes fruktóz intoleranciában szenvedő betegek nem szedhetik ezt a gyógyszert. A szorbitnak enyhe hashajtó hatása van. A szorbit kalóriaértéke 2,6 kcal/g.

A Ziagen belsőleges oldat metil-parahidroxibenzoátot és propil-parahidroxibenzoátot is tartalmaz, amelyek (valószínűleg késleltetett) allergiás reakciót okozhatnak.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A Ziagen belsőlegesen oldat 50 mg/ml propilén-glikolt tartalmaz. Az ajánlott adagolás szerint alkalmazva körülbelül 750 mg propilén-glikolt tartalmaz 15 ml-es adagonként.

- Az alkohol-dehidrogenáz bármely szubsztrátjával, pl. etanollal történő egyidejű alkalmazás súlyos mellékhatásokat okozhat 5 éven aluli gyermekeknél.
- Bár nem mutatták ki a propilén-glikol reproduktív vagy fejlődési toxicitást okozó hatását állatokban és emberben, átjuthat a magzatba, és kimutatható az anyatejben. Emiatt a propilén-glikol terhes vagy szoptató anyáknál történő alkalmazását minden esetben egyedileg kell elbírálni.
- Károsodott vese- vagy májműködésű betegeknél orvosi megfigyelés szükséges, mivel a propilén-glikolnak tulajdonított olyan mellékhatásokat jelentettek, mint pl. a vesefunkciós zavar (akut tubularis necrosis), veseelégtelenség vagy májfunkciós zavar.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénekkal szemben gyulladásozó reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis carinii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladásozó tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását szintén jelentették immunreaktiváció esetén, azonban a jelentések szerint a kialakulás időpontja változó, és ezek az események akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (*combination antiretroviral therapy*, CART) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknél tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget érzelnek.

Opportunista fertőzések

Ziagen kezelésben vagy bármely más antiretrovirális terápiában részesülő betegeknél a kezelés mellett is kialakulhatnak opportunista fertőzések és a HIV-fertőzés egyéb szövődésményei. Ezért a betegeket a HIV-hez kapcsolódó betegségek kezelésében gyakorlott orvosoknak kell gondos klinikai megfigyelés alatt tartani.

Cardiovascularis események

Habár az abakavirral végzett klinikai és megfigyeléses vizsgálatokból származó adatok ellentmondásos eredményeket mutatnak, több vizsgálat is arra utal, hogy az abakavirral kezelt betegeknél megnő a cardiovascularis események (különösen a myocardialis infarctus) kockázata. Ezért a Ziagen rendelésekor törekedni kell minden befolyásolható rizikófaktor (pl. dohányzás, magas vérnyomás, hyperlipidaemia) minimalizálására.

Ezen túlmenően, a magas cardiovascularis kockázatú betegek esetében az abakavirt tartalmazó kezelési rend helyett fontolórra kell venni más kezelési lehetőségeket is.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az abakavir és más gyógyszerek P450-közvetítésű kölcsönhatásának lehetősége csekély. *In vitro* vizsgálatok az abakavir citokróm P450 1A1 (CYP1A1) enzimre kifejtett gátló képességét mutatták. A P450 nem játszik jelentős szerepet az abakavir lebontásában és az abakavir csak korlátozott mértékben gátolja a CYP3A4 által közvetített metabolizmust. Az abakavir klinikailag releváns koncentrációkban ugyancsak nem gátolta *in vitro* a CYP2C9, illetve a CYP2D6 enzimek aktivitását. A májmetabolizmus indukcióját nem figyelték meg klinikai vizsgálatokban. Ezért kicsi a lehetősége a kölcsönhatásnak antiretrovirális proteázgátló gyógyszerekkel és más, a főbb P450 enzimek által metabolizált gyógyszerekkel. Klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy nem lépnek fel klinikailag szignifikáns interakciók az abakavir, a zidovudin és a lamivudin között.

Az erős enziminduktorok, mint például a rifampicin, a fenobarbitál és a fenitoin az UDP-glukuronil-transzferázokra kifejtett hatásuk útján kismértékben csökkenthetik az abakavir plazmakoncentrációját.

Etanol: Az egyidejűleg fogyasztott etanol megváltoztatja az abakavir metabolizmusát, megnövelve az abakavir AUC-értékét kb. 41% kal. Ezek az adatok nem tekinthetők klinikailag szignifikánsnak. Az abakavirnak nincs hatása az etanol metabolizmusára.

Metadon: Egy farmakokinetikai vizsgálatban naponta 2-szer 600 mg abakavirt együtt adva metadonnal az abakavir C_{max} értéke 35%-kal csökkent, a t_{max} -ot egy órával később érte el, de az AUC nem változott. Az abakavir farmakokinetikájában bekövetkező változások nem tűnnek klinikailag jelentősnek. Ugyanebben a vizsgálatban az abakavir a metadon szisztémás clearance-ét 22%-kal növelte. A gyógyszermetabolizáló enzimek indukciója ezért nem zárható ki. A metadonnal és abakavirral kezelt betegeket meg kell figyelni, hogy nem jelentkeznek-e aludozírozásra utaló megvonási tünetek, mivel esetenként a metadon újra beállítása szükséges lehet.

Retinoidok: A retinoid vegyületek az alkohol-dehidrogenáz révén eliminálódnak. Interakciójuk abakavirral lehetséges, de még nem vizsgálták.

Riociguat: *In vitro* az abakavir gátolja a CYP1A1-et. A korábban egészséges vizsgálati alanyoknál észlelt riociguat $AUC_{(0-\infty)}$ értékekhez képest a riociguat egyszeri adagjának (0,5 mg) abakavir/dolutegravir/lamivudin kombinációt (600 mg/50 mg/300 mg naponta egyszer) szedő HIV-betegeknek történő egyidejű beadása hozzávetőleg háromszor magasabb riociguat $AUC_{(0-\infty)}$ értéket eredményezett. Szükség lehet a riociguat adagjának csökkentésére. Figyelembe kell venni a riociguat alkalmazási előírásában szereplő dózisajánlásokat.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Általános szabályként mind az állatkísérletes vizsgálatokat, mind a terhes nőknél szerzett klinikai tapasztalatokat figyelembe kell venni akkor, amikor a terhes nők HIV fertőzésének antiretrovirális kezeléséről, és következésképpen a HIV fertőzés újszülött felé történő vertikális transzmisszió kockázatának csökkentéséről döntenek.

Állatkísérletekben, patkányban kimutatták a fejlődő embryora és foetusra gyakorolt toxicitást, de nyulakban ezt nem észlelték (lásd 5.3 pont). Az abakavirról kimutatták, hogy állatkísérletes modellekben karcinogén (lásd 5.3 pont). Ezen adatok humán klinikai jelentősége nem ismert. Embereknél kimutatták, hogy az abakavir és/vagy metabolitjai átjutnak a placentán.

Terhes nőknél az első trimeszterben történt expozícióról rendelkezésre álló több, mint 800 vizsgálati eredmény és a második, valamint harmadik trimeszterben történt expozícióról elérhető több, mint 1000 vizsgálati eredmény nem jelzett az abakavirral kapcsolatos malformatív és foeto/neonatalis toxicitást. Ezen adatok alapján emberek esetében a malformatio kockázata nem valószínű.

Mitokondriális diszfunkció

Igazolták, hogy a nukleozid és nukleotid analógok *in vitro* és *in vivo* különböző mértékű mitokondriális károsodást okoznak. *In utero* és/vagy születés utáni nukleozid-analóg expozíciónak kitett, HIV-negatív csecsemőkben mitokondriális diszfunkciót jelentettek (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Az abakavir és metabolitjai kiválasztódnak a szoptató patkányok tejébe. Az abakavir az emberi anyatejbe szintén kiválasztódik. Nem állnak rendelkezésre adatok az abakavir három hónaposnál fiatalabb csecsemők esetében történő biztonságos alkalmazásáról. A HIV-fertőzés átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Állatkísérletekben kimutatták, hogy az abakavir nem gyakorol hatást a termékenységre (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Számos nemkívánatos reakció esetében nem világos, hogy ezek a Ziagen-nel, a HIV kezelésére használt számos gyógyszerkészítménnyel függenek össze, vagy a betegség előrehaladásának következményei.

Az alább felsorolt reakciók közül számos gyakran előfordul (hányinger, hányás, hasmenés, láz, levertség, bőrkiütés) abakavirra túlérzékeny betegekben. Ezért azokat a betegeket, akiknél ezen tünetek bármelyike jelentkezik, gondosan meg kell figyelni a túlérzékenységi reakció szempontjából (lásd 4.4 pont). Nagyon ritkán erythema multiforme, Stevens–Johnson-szindróma és toxikus epidermalis necrolysis eseteket jelentettek olyan esetekben, amikor az abakavir túlérzékenység nem volt kizárható. Ilyenkor az abakavir-tartalmú gyógyszer adását véglegesen le kell állítani.

Számos nemkívánatos hatás nem akadályozza a kezelés folytatását. Osztályozásuk a következő egyezményes módon történt: nagyon gyakori (>1/10), gyakori (>1/100 – <1/10), nem gyakori (>1/1000 – <1/100), ritka (>1/10 000 – <1/1000), nagyon ritka (<1/10 000).

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek

Gyakori: anorexia.

Nagyon ritka: tejsavas acidosis.

Idegrendszeri betegségek

Gyakori: fejfájás.

Emésztőrendszeri betegségek

Gyakori: hányinger, hányás, hasmenés.

Ritka: pancreatitis.

A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei

Gyakori: bőrkiütés (szisztémás tünetek nélkül).

Nagyon ritka: erythema multiforme, Stevens–Johnson-szindróma és toxikus epidermalis necrolysis.

Általános tünetek és a beadást követő helyi reakciók

Gyakori: láz, levertség, fáradtság.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Abakavirral szembeni túlérzékenység

A túlérzékenységi reakció okozta jelek és tünetei az alábbiakban kerülnek felsorolásra. Ezeket a klinikai vizsgálatok vagy a forgalomba hozatalt követő felmérések során észlelték. Azok a tünetek, amelyek a túlérzékenységi reakciókat jelző betegek **legalább 10%-ánál** jelentkeztek, félkövér betűkkel kerültek szedésre.

Majdnem minden betegnek, akinél kialakulnak a túlérzékenységi reakciók, láza és/vagy bőrkiütése van (általában maculopapularis vagy urticaria) a tünetegyüttes részeként, bár a reakciók előfordultak kiütés és láz nélkül is. További főbb tünetek közé tartoznak a gastrointestinalis, légzőszervi vagy általános tünetek mint a levertség és a rossz közérzet.

<i>Bőr</i>	Bőrkiütés (általában maculopapularis vagy urticaria).
<i>Emésztőrendszer</i>	Hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom , a szájnyálkahártya kifelégyesedése.
<i>Légzőrendszer</i>	Dyspnoe, köhögés , torokfájás, felnőttkori respirációs distresszindróma, légzési elégtelenség.
<i>Egyéb</i>	Láz, levertség, rossz közérzet , oedema, lymphadenopathia, hypotensio, conjunctivitis, anaphylaxia.
<i>Neurológiai/Pszichiátriai</i>	Fejfájás , paraesthesia.
<i>Haematológiai</i>	Lymphopenia.
<i>Máj/hasnyálmirigy</i>	Májfunkciós értékek emelkedése , hepatitis, májelégtelenség.
<i>Vázizom- és csontrendszeri</i>	Myalgia , ritkán myolysis, arthralgia, kreatin-foszfokinázszint emelkedés.
<i>Urológia</i>	Kreatininszint emelkedés, veseelégtelenség.

A túlérzékenységi reakcióval kapcsolatos tünetek a kezelés folytatásával rosszabbodnak, és életveszélyessé is válhatnak, illetve néhány esetben halálhoz vezettek.

Az abakavir-kezelés abakavir okozta túlérzékenységi reakciót követő újraindítása a tünetek gyors, órákon belüli visszatérésével jár. A túlérzékenységi reakció recidívája rendszerint súlyosabb, mint az első megjelenés volt, és életet veszélyeztető hypotonia, valamint halálozás is bekövetkezhet. Az abakavir-kezelés újraindítása után hasonló reakciók ritkán előfordultak olyan betegeknél is, akiknél a túlérzékenységnek csak egy fő tünete (lásd feljebb) jelentkezett az abakavir leállítása előtt, és nagyon ritkán olyan betegeknél is kialakultak, akiknél a kezelést úgy indították újra, hogy korábban nem voltak túlérzékenységi tüneteik (vagyis előzetesen abakavir-toleránsnak tekintett betegeknél).

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá fertőzésekkel szemben gyulladáshoz vezető reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását szintén jelentették immunreaktiváció esetén, azonban a jelentések szerint a kialakulás

időpontja változó, és ezek az események akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Megváltozott laboratóriumi értékek

Ellenőrzött klinikai vizsgálatokban a Ziagen kezeléssel összefüggő laboratóriumi eltérések nem voltak gyakoriak, nem észleltek különbséget előfordulásuk tekintetében a Ziagen-nel kezelt betegek és a kontrollesoportok között.

Gyermekek és serdülők

1206, 3 hónapos és 17 éves életkor közötti HIV-fertőzött gyermeket és serdülőt válogattak be az ARROW vizsgálatba (COL105677), akik közül 669-en kaptak abakavirt és lamivudint naponta egyszer vagy kétszer (lásd 5.1 pont). A felnőttekhez képest nem észleltek további biztonságossági problémákat a napi egyszeri vagy kétszeri adagolási rend szerint kezelt gyermekeknél és serdülőknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Klinikai vizsgálatokban egyes betegek maximum 1200 mg-os egyszeri és maximum 1800 mg-os napi Ziagen adagokat kaptak. A szokásos adagok mellett észlelteken kívül további mellékhatásokról nem számoltak be. Az ennél nagyobb adagok hatásai ismeretlenek. Ha túlادagolás történik, a beteget meg kell figyelni, hogy jelentkeznek-e toxicitás tünetei (lásd 4.8 pont), és szükség esetén standard supportív kezelést kell alkalmazni. Nem ismeretes, hogy az abakavir eltávolítható-e peritoneális dialízissel vagy hemodialízissel.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: nukleozid-reverz-transzkriptáz-inhibitorok, ATC kód: J05AF06.

Hatásmechanizmus

Az abakavir egy NRTI. A HIV-1 és a HIV-2 hatékony és szelektív inhibitora. Az abakavir intracellulárisan metabolizálódik az aktív származékká, a karbovir-5'-trifoszfáttá (TP). *In vitro* vizsgálatokban kimutatták, hogy a készítmény hatásmechanizmusa a HIV vonatkozásában a HIV reverz transzkriptáz enzim gátlása, aminek eredménye a lánctermináció és a vírus replikációs ciklusának megszakítása. Az abakavir sejtkultúrában kifejtett antivirális aktivitását nem antagonizálta, amikor a nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI) didanozinnal, emtricitabinnal, lamivudinnal, sztavudinnal, tenofovirral vagy zidovudinnal, a nem nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NNRTI) nevirapinnal vagy a proteáz-inhibitor (PI) amprenavirral kombinálták.

Rezisztencia

In vitro rezisztencia

A HIV-1 abakavir-rezisztens izolátumait *in vitro* kiválasztották és kapcsolatba hozták a reverz transzkriptáz (RT) kodon-régiói (M184V, K65R, L74V és Y115F kodonok) specifikus genotipikus változásaival. Az abakavirral szembeni vírusrezisztencia viszonylag lassan alakul ki *in vitro*, és többszörös mutáció szükséges a vad típusú vírus EC₅₀-értékének klinikailag jelentős emelkedéséhez.

In vivo rezisztencia (kezelésben még nem részesült betegek)

A legtöbb olyan betegből nyert izolátumokban, akik a pivotális klinikai vizsgálatokban a kezelés részeként abakavirt is kaptak, és kezelésük virológiailag sikertelen volt, vagy nem találtak az NRTI-kezeléssel összefüggő változást a kindulási értékekhez képest (45%), vagy csak M184V vagy M184I szelektálódott ki (45%). Az M184V vagy M184I szelekciója általában gyakori volt (54%), míg kevésbé volt gyakori a szelekció az L74V, a K65R és az Y115F esetében (5%, 1% és 1% ebben a sorrendben). A gyógyszerelés kiegészítése zidovudinnal csökkentette az L74V és a K65R abakavir jelenlétében történő szelekciójának a gyakoriságát (zidovudinnal: 0/40, zidovudin nélkül: 15/192, 8%).

Kezelés	Abakavir + Combivir ¹	Abakavir + lamivudin + NNRTI	Abakavir + lamivudin + PI (vagy PI/ritonavir)	Összesen
Betegek száma	282	1094	909	2285
Virológiai sikertelenségek száma	43	90	158	291
„On-therapy” genotípusok száma	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%)
TAM-ok³	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. A Combivir a lamivudin és a zidovudin fix dózisú kombinációja
2. Közöttük három nem-virológiai és négy nem megerősített virológiai sikertelenség.
3. Azon egyének száma, akiknél a timidin-analóg mutációk (TAM) száma ≥ 1 .

TAM-ok szelektálódhatnak ki, amikor timidin-analógokat társítanak abakavirral. Hat klinikai vizsgálat meta-analízise során az abakavirt zidovudin nélkül tartalmazó kezelési rendek esetén TAM nem szelektálódott ki (0/127), de abakavirt és a timidin-analóg zidovudint tartalmazó kezelések esetén észleltek szelekciót (22/86, 26%).

In vivo rezisztencia (kezelésben már részesült betegek)

Klinikailag jelentős mértékben csökkent abakavir-érzékenységet mutattak ki olyan nem kontrollált vírusreplikációjú betegek klinikai izolátumaiban, akiket korábban más nukleozid-gátlókkal kezeltek, és akik ezekre rezisztensek voltak. Öt klinikai vizsgálat meta-analízise során, amelyekben az abakavirt a kezelés hatékonyságának növelése érdekében adták, 166 egyénből 123-nál (74%) volt M184V/I, 50-nél (30%) T215Y/F, 45-nél (27%) M41L, 30-nál (18%) K70R és 25-nél (15%) D67N. K65R-et nem találtak, és az L74V és az Y115F nem volt gyakori ($\leq 3\%$). A genotípusra vonatkozó prediktív érték logisztikai regressziós modellezése (a kiindulási HIV-1 RNS [vRNS], CD4+ sejt szám, a korábbi antiretrovirális kezelések száma és időtartama szerint korrigálva) során azt találták, hogy 3 vagy több

NRTI rezisztenciával kapcsolatos mutáció jelenlétéhez csökkent válasz társul a 4. héten ($p=0,015$) vagy 4 vagy több mutáció megjelenése a 24. héten (medián érték) ($p \leq 0,012$). Ezen túlmenően, a 69 beékelődő komplex vagy a Q151M mutáció, amelyek általában a A62V, V75I, F77L and F116Y mutációkkal kombinációban vannak jelen, nagyfokú abakavir-rezisztenciát okoznak.

Kiindulási reverz transzkriptáz mutáció	4. hét (n = 166)		
	n	Átlagos változás vRNS (\log_{10} c/ml)	A <400 kópia/ml vRNS százaléka
Nincs	15	-0,96	40%
Csak M184V	75	-0,74	64%
Bármilyen NRTI mutáció	82	-0,72	65%
Bármilyen két NRTI-vel kapcsolatos mutáció	22	-0,82	32%
Bármilyen három NRTI-vel kapcsolatos mutáció	19	-0,30	5%
Négy vagy több NRTI-vel kapcsolatos mutáció	28	-0,07	11%

Fenotípusos rezisztencia és keresztrezisztencia

Az abakavirral szembeni fenotípusos rezisztencia kialakulásához M184V szükséges, legalább egy másik abakavirral szelektált mutációval együtt, vagy M184V többféle TAM-mal. Az M184V vagy M184I mutációkkal összefüggő fenotípusos keresztrezisztencia más NRTI-kkel szemben korlátozott mértékű. A zidovudin, a didanozin, a stavudin és a tenofovir megtartja antivirális aktivitását az ilyen HIV-1 variánsokkal szemben. Az M184V jelenléte K65R-rel együtt, növeli az abakavir, a tenofovir, a didanozid és lamivudin között a keresztrezisztenciát, továbbá az M184V jelenléte L74V-vel együtt, növeli az abakavir, a didanozid és a lamivudin közötti keresztrezisztenciát. Az M184V jelenléte Y115F-fel együtt, növeli az abakavir és a lamivudin között a keresztrezisztenciát. Az abakavir megfelelő alkalmazásához útmutatást adhatnak a jelenleg ajánlott rezisztencia-algoritmusok.

Keresztrezisztencia az abakavir és más csoportba tartozó antiretrovirális szerek (pl. PI-k vagy NNRTI-k) között nem valószínű.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Ziagen kedvező hatását elsősorban azokra a vizsgálatokra alapozzák, amelyek során antiretrovirális kezelésben még nem részesült, felnőtt betegek naponta kétszer 300 mg Ziagen-t, zidovudinnal és lamivudinnal kombinációban kaptak.

Napi kétszeri (300 mg) adagolás

- Kezelésben még nem részesült felnőttek

Felnőtt betegekben, akik az abakavirt lamivudinnal és zidovudinnal kombinálva kapták, a kimutathatósági határ alatti vírusréménységű (< 400 kópia/ml) betegek aránya közel 70%-os volt (intention to treat analízis a 48. héten), a CD4 sejtszám megfelelő emelkedésével együtt.

Egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban felnőtteknél az abakavir, a lamivudin és a zidovudin kombinációját hasonlították össze indinavir, lamivudin és zidovudin kombinációjával. Tekintettel az idő előtti megszakítások magas arányára (a kezeltek 42%-a hagyta abba a randomizált kezelést a 48. hétre), nem lehet egyértelmű következtetést levonni a két kezelés terápiás egyenértékűségére vonatkozóan a 48. héten. Bár az abakavirt és indinavirt tartalmazó kezelésben részesülő csoportok között hasonló antivirális hatást figyeltek meg azon betegek aránya alapján, akiknél a plazma vírusterhelése a kimutathatósági határ alatt volt (≤ 400 kópia/ml; az „intention to treat” (ITT) analízis alapján ez az arány 47% versus 49%, míg az „as treated” (AT) analízisben 86% versus 94% az abakavir és az indinavir kombinációk esetében, ebben a sorrendben), az indinavir-kombináció kedvezőbb eredményeket mutatott, különösen a betegek azon alsóportjában, akiknél magas volt a vírusterhelés (>100 000 kópia/ml a vizsgálat kezdetén; ITT analízis alapján 46% versus 55%; AT analízis alapján 84%, versus 93% az abakavir, illetve az indinavir esetében, ebben a sorrendben).

Egy multicentrikus, kettős vak kontrollos vizsgálatban (CNA30024) 624 HIV-fertőzött, antiretrovirális kezelésben még nem részesült beteg randomizáció alapján vagy naponta kétszer 300 mg abakavirt, vagy naponta kétszer 300 mg zidovudint kapott, mindkét esetben naponta kétszer 150 mg lamivudinnal és naponta egyszer 600 mg efavirenzzel kombinációban. A kettős vak kezelést legalább 48 hétig folytatták. Az „intention to treat” (ITT) populációban az abakavir csoport betegeinek 70%-ánál érték el plazma HIV RNS ≤ 50 kópia/ml virológiai reakciót a 48. héten, összehasonlítva a zidovudin csoport betegeinek 69%-ával (a kezelési különbségek pontértékelése: 0,8, 95%-os CI -6,3, 7,9). Az „as treated” (AT) analízisben a két terápiás kar közti különbség feltűnőbb volt (az abakavir csoport betegeinek 88%-a, összehasonlítva a zidovudin csoport betegeinek 95%-ával (a kezelési különbségek pontértékelése: -6,8, 95%-os CI -11,8; -1,7). Mindenesetre, a két elemzés összevethető volt, azzal a következtetéssel, hogy a két terápiás kar egyike sem rosszabb a másiknál.

Az ACTG5095 egy randomizált (1:1:1), kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálat volt, amelyben 1147, antiretrovirális kezelésben még nem részesült HIV-fertőzött felnőtt bevonásával 3 terápiát hasonlítottak össze: zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), abakavir (ABC), efavirenz (EFV) vs ZDV/3TC/EFV vs ZDV/3TC/ABC. Átlagosan 32 heti követés után a három nukleoziddal végzett hármass kezelés (ZDV/3TC/ABC) virológiailag kevésbé volt sikeres, mint a két másik kezelési kar, függetlenül a kiindulási vírusterheléstől (< vagy >100 000 kópia/ml), amennyiben a ZDV/3TC/ABC karon a kezeltek 26%-ánál, a ZDV/3TC/EFV karon 16%-ánál, a 4 gyógyszeres karon pedig 13%-ánál volt virológiailag sikertelen a kezelés (HIV RNS >200 kópia/ml). A 48. héten azon betegek aránya, akiknél a HIV RNS 50 kópia/ml alatt volt, sorrendben 63%, 80%, ill. 86% volt a ZDV/3TC/ABC, a ZDV/3TC/EFV, ill. a ZDV/3TC/ABC/EFV karon. A vizsgálat Data Safety Monitoring Board-ja ekkor leállította a ZDV/3TC/ABC kart, tekintettel a virológiailag sikertelenül kezeltek nagyobb arányára. A másik két karon vak elrendezésben folytatták a kezelést. 144 hetes átlagos követés után a ZDV/3TC/ABC/EFV karon a kezeltek 25%-ánál és a ZDV/3TC/EFV karon 26%-uknál ítélték virológiailag sikertelennek a kezelést. A két kar között nem volt jelentős különbség az első virológiai kudarcig eltelt idő tekintetében ($p=0,73$, log-rank teszt). Ebben a vizsgálatban az ABC hozzáadása a ZDV/3TC/EFV kezeléshez nem növelte jelentősen a hatékonyságot.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virológiai kudarc (HIV RNS >200 kópia/ml)	32 hét	26%	16%	13%
	144 hét	-	26%	25%
Virológiai siker (48 hét HIV RNS <50 kópia/ml)		63%	80%	86%

- *Kezelésben már részesült felnőttek*

Kevésbé intenzív antiretrovirális kezelésben részesült felnőttek esetében az abakavir hozzáadása a kombinált antiretrovirális kezeléshez szerény előnyöket biztosított a vírusmennyiség csökkentésében (a medián érték változása 0,44 log₁₀ kópia/ml a 16. héten).

Az előzőleg intenzív NRTI kezelésben részesült betegek esetében az abakavir hatékonysága nagyon csekély. Az egy új kombinált kezelés részeként elérhető előnyök mértéke a korábbi terápia jellegétől és időtartamától függ, ami már esetleg az abakavirra keresztrezisztens HIV-1 variánsokat is kiszelektálhatott.

Napi egyszeri (600 mg) adagolás:

- *Kezelésben még nem részesült felnőttek*

Az abakavir napi egyszeri adagolását egy multicentrikus, kettős vak kontrollos vizsgálat (CNA30021) támasztja alá, amelybe 770 HIV-fertőzött, kezelést még nem kapott felnőttet vontak be, akik elsősorban tünetmentes HIV-fertőzésben szenvedtek – Centre for Disease Control and Prevention (CDC) A stádium. Randomizáció alapján vagy naponta egyszer 600 mg vagy naponta kétszer 300 mg abakavirt kaptak, naponta egyszer adagolt efavirenzzel és lamivudinnal kombinációban. Hasonló klinikai eredményt figyeltek meg mindkét adagolási rend esetében (a kezelési különbségek pontértékelése -1,7, 95%-os CI -8,4, 4,9). Ezekből az eredményekből 95%-os biztonsággal megállapítható, hogy a valódi különbség nem nagyobb 8,4%-nál, a napi kétszeri adagolás javára. Ez a potenciális különbség eléggé kicsiny ahhoz, hogy le lehessen vonni azt a végső következtetést, miszerint a naponta egyszer adott abakavir nem rosszabb a napi kétszeri abakavirnál.

A virológiai sikertelenség (a vírusterhelés >50 kópia/ml) előfordulása összességében hasonlóképpen alacsony volt mind a naponta egyszer, mind a naponta kétszer kezelt csoportban (10%, ill. 8%). A genotípiá vizsgálatához használt kevés mintában az volt a tendencia, hogy az naponta egyszeri adagolásnál nagyobb arányban voltak NRTI-hez társult mutációk a naponta kétszeri abakavir adagoláshoz képest. Egyértelmű következtetések nem vonhatók le ebből a vizsgálatból, tekintettel a kapott adatok korlátozott mennyiségére. Az abakavir napi egyszeri adagolásban hosszú távon (48 hétnél tovább) történő alkalmazásáról jelenleg kevés az adat.

- *Kezelésben már részesült felnőttek*

A CAL30001 vizsgálatban 182, korábban virológailag eredménytelenül már kezelt beteg kapott randomizáltan vagy fix dózisú abakavir/lamivudin kombinációt (FDC) naponta egyszer, vagy 300 mg abakavirt naponta kétszer és 300 mg lamivudint naponta egyszer, mindkét esetben tenofovirral és egy PI-vel vagy egy NNRTI-vel kombinációban, 48 héten keresztül. Az eredmények alapján az FDC-t kapó csoport állapota nem volt rosszabb a napi kétszer abakavirral kezeltékénél, a HIV-1 RNS hasonló csökkenése alapján, amit a kiindulási értékből kivont átlagos görbe alatti területből számítottak (AAUCMB, -1,65 log₁₀ kópia/ml, versus -1,83 log₁₀ kópia/ml, a 95%-os CI 0,13, 0,38). A HIV-1 RNS <50 kópia/ml (50% versus 47%) és <400 kópia/ml (54% versus 57%) arány ugyancsak hasonló volt a két csoportban (ITT populáció). Mivel azonban a vizsgálatba kevésbé intenzív kezelésben részesült betegeket vontak be, és a vizsgálat két karja nem volt kiegyensúlyozott a kiindulási vírusterhelés tekintetében, ezeket az eredményeket megfontoltan kell értelmezni.

Az ESS30008 vizsgálatban 260 beteg, akiknél az első kezelésben a naponta kétszer adott 300 mg abakavir és 150 mg lamivudin plusz egy PI vagy NNRTI vírus szuppressziót eredményezett, random elrendezésben vagy ezt a kezelést kapta tovább, vagy átváltott abakavir/lamivudin FDC plusz egy PI vagy NNRTI szedésére 48 héten keresztül. Az eredmények azt mutatják, hogy az FDC csoportban a virológiai eredmény hasonló volt (nem rosszabb), mint az abakavir plusz lamivudin csoportban, azon személyek aránya alapján, akiknél a HIV-1 RNS <50 kópia/ml volt (91%, illetve 85%, 95%-os CI -2,7, 13,5).

Kiegészítő információk:

A Ziagen gyógyszerbiztonságát és hatékonyságát még nem értékelték ki teljesen a különböző, több gyógyszeres kombinált kezelési sémákban (különösen az NNRTI-ket tartalmazó kombinációkban).

Az abakavir átjut a cerebrospinális folyadékba (CSF) (lásd 5.2 pont), és megállapították, hogy csökkenti a HIV-1 RNS szintet a CSF-ben. Ugyanakkor az AIDS dementia complexben szenvedő betegekben nem volt hatása a neuropszichológiai teljesítményre.

Gyermekek és serdülők

HIV-fertőzött gyermekek és serdülők randomizált, multicentrumos, kontrollos vizsgálata keretében egy randomizált összehasonlító vizsgálatot végeztek a napi egyszeri, illetve kétszeri adagolási rend szerint alkalmazott abakavirral és lamivudinnal. 1206, 3 hónapos és 17 éves életkor közötti gyermeket és serdülőt válogattak be az ARROW vizsgálatba (COL105677), és az adagolást az Egészségügyi Világszervezet kezelési ajánlásai (Csecsemők és gyermekek HIV fertőzésének antiretrovirális kezelése, 2006) alapján, testtömeg csoportok szerint végezték. Harminchat hetes olyan kezelést követően, amelynek során naponta kétszer alkalmazták az abakavirt és a lamivudint, 669 alkalmas beteget randomizáltak, legalább 96 hétig vagy az abakavir és a lamivudin napi kétszeri alkalmazást folytató, vagy napi egyszeri alkalmazásra átállított csoportba. Megjegyzendő, hogy ebből a vizsgálatból nem álltak rendelkezésre klinikai adatok egy éves életkor alatti gyermekekre vonatkozóan. Az eredményeket az alábbi táblázat összegzi:

A 48. és a 96. héten mért <80 kópia/ml plazma HIV-1 RNS virológiai válaszok az abakavirt+lamivudint napi egyszeri, illetve kétszeri adagolási rend szerint szedő randomizált csoportokban az ARROW vizsgálatban (obszervációs analízis)

	Napi kétszeri alkalmazás N (%)	Napi egyszeri alkalmazás N (%)
0. hét (≥36 kezelési hét után)		
<80 kópia/ml plazma HIV-1 RNS	250/331 (76)	237/335 (71)
Kockázat különbség (napi egyszeri – kétszeri adagolás)	-4,8% (95%-os CI -11,5%-tól +1,9%-ig), p=0,16	
48. hét		
<80 kópia/ml plazma HIV-1 RNS	242/331 (73)	236/330 (72)
Kockázat különbség (napi egyszeri – kétszeri adagolás)	-1,6% (95%-os CI -8,4% -tól +5,2%-ig), p=0,65	
96. hét		
<80 kópia/ml plazma HIV-1 RNS	234/326 (72)	230/331 (69)
Kockázat különbség (napi egyszeri – kétszeri adagolás)	-2,3% (95%-os CI -9,3%-tól +4,7%-ig), p=0,52	

Az előre meghatározott, -12%-os non-inferioritási határ alapján az elsődleges végpont (a 48. héten <80 kópia/ml) és a másodlagos végpont (a 96. héten <80 kópia/ml), valamint az összes vizsgált határérték (<200 kópia/ml, <400 kópia/ml, <1000 kópia/ml) tekintetében, amelyek mind jóval belül estek ezen a non-inferioritási határon, a napi egyszeri adagolású abakavir+lamivudin csoport bizonyítottan nem volt rosszabb (non-inferior), mint a napi kétszeri adagolással kezelt csoport. A napi egyszeri, illetve kétszeri adagolás heterogenitását vizsgáló alcsoport analízis nem igazolt jelentős nemi, életkori, illetve vírusterhelésből származó hatást a randomizáláskor. A következtetések az analitikai módszertől függetlenül a non-inferioritást támasztották alá.

Egy külön vizsgálatban, amely gyermekeknél vak elrendezés nélkül hasonlította össze az NRTI kombinációkat (vak elrendezésben vagy anélkül alkalmazott nefinavirrel), az abakavirral és lamivudinnal kezelték (71%), illetve az abakavirral és zidovudinnal kezelték (60%) nagyobb arányánál észlelték ≤ 400 kópia/ml HIV-1 RNS értéket a 48. héten, szemben azokkal, akiket lamivudinnal és zidovudinnal kezelték (47%) [$p = 0,09$, beválogatás szerinti analízis]. Hasonlóan, az abakavir tartalmazó kombinációkkal kezelt gyermekeknél nagyobb arányban figyeltek meg ≤ 50 kópia/ml HIV-1 RNS értéket a 48. héten (53%, 42% és 28% a fenti sorrendben, $p = 0,07$).

Egy farmakokinetikai vizsgálatban (PENTA 15) négy, 12 hónapnál fiatalabb, virológiailag kontrollált beteget átállítottak az abakavir plusz lamivudin felsőleges oldattal történő napi kétszeri adagolási rendről napi egyszeri adagolásra. A 48. héten három betegnél nem kimutatható vírusterhelést észleltek, míg egy esetben 900 kópia/ml HIV RNS plazmaszintet mértek. Nem észleltek biztonságossági problémát ezeknél a betegeknél.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az abakavir szájon át bevéve gyorsan és jól felszívódik. Az orálisan adott abakavir abszolút biohasznosulása felnőttekben kb. 83%. A per os bevételt követően az abakavir maximális szérumkoncentrációjának átlagos elérési ideje (t_{max}) kb. 1,5 óra a tableta esetében, míg az oldatnál kb. 1,0 óra.

A tableta és az oldat AUC értékei közt nem figyeltek meg különbséget. Terápiás adagolás, naponta kétszer 300 mg adagolása esetén az abakavir steady state C_{max} és C_{min} középértéke (CV) kb. 3,00 $\mu\text{g/ml}$ (30%), ill. 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (99%). 12 órás adagolási intervallum esetén az AUC középértéke (CV) 6,02 $\mu\text{g}\times\text{óra/ml}$ (29%) volt, ez kb. 12,0 $\mu\text{g}\times\text{óra/ml}$ napi AUC-nek felel meg. A felsőleges oldat esetében a C_{max} -érték valamivel magasabb, mint a tablettánál. 600 mg abakavir tablettában történő bevétele után az abakavir C_{max} középértéke (CV) kb. 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28%), és az AUC középértéke (CV) 11,95 $\mu\text{g}\times\text{óra/ml}$ (21%) volt.

A táplálék késleltette a felszívódást és csökkentette a C_{max} értéket, de az általános plazmakoncentrációt (AUC) nem befolyásolta. Ezért a Ziagen-t be lehet venni étkezéskor vagy két étkezés közötti időszakban is.

Eloszlás

Intravénás alkalmazást követően a látszólagos eloszlási térfogat mintegy 0,8 l/ttkg volt, jelezve, hogy az abakavir szabadon behatol a testszövetekbe.

HIV-fertőzött betegeken végzett vizsgálatok szerint az abakavir jól penetrál a cerebrospinális folyadékba (CSF), a CSF/plazma AUC arány 30 és 44% között volt. A megfigyelt csúskoncentráció értékek 9-szer nagyobbak, mint az abakavir 0,08 $\mu\text{g/ml}$ -es, illetve 0,26 μM -os IC_{50} értékei, naponta kétszer 600 mg abakavir adása esetén.

A plazmafehérje kötődésre vonatkozó *in vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy az abakavir terápiás koncentrációkban csak kis-közepes mértékben (kb. 49%) kötődik az emberi plazmafehérjékhez. Ebből arra lehet következtetni, hogy kicsi a valószínűsége a plazmafehérjéről történő leszorításon alapuló gyógyszerkölesönhatásnak.

Biotranszformáció

Az abakavirt elsősorban a máj bontja le, az alkalmazott adag kb. 2%-át a vese választja ki, változatlan formában. A metabolizmus emberben elsődlegesen az alkohol-dehidrogenáz és a glukuronid-képződés révén történik, ennek során 5'-karboxilsav, illetve 5'-glukuronid képződik, melyek az alkalmazott dózis mintegy 66%-át teszik ki. A metabolitok a vizelettel ürülnek.

Elimináció

Az abakavir átlagos felezési ideje kb. 1,5 óra. Az abakavir többszörös orális adagolása során napi kétszer 300 mg dózisban nincs szignifikáns abakavir kumuláció. Az abakavir eliminációja a májmetabolizmus útján történik, majd a metabolitok elsősorban a vizelettel választódnak ki. A metabolitok és a változatlan abakavir együttesen a bevitt abakavir adagnak mintegy 83%-át teszik ki a vizeletben, a maradék a széklettel távozik.

Intracelluláris farmakokinetika

Egy vizsgálatban, melyben 20 HIV-fertőzött beteg 300 mg abakavirt kapott naponta kétszer, a 24 órás mintavételi időszak előtt egyetlen 300 mg-os adagot alkalmazva, a karbovir-TP terminális intracelluláris felezési idejének geometriai középértéke steady state esetén 20,6 óra volt, az abakavir plazmában mért felezési idejének geometriai középértékéhez képest, ami ebben a vizsgálatban 2,6 óra volt. Egy keresztezett vizsgálatban, amelybe 27 HIV-fertőzött beteget vontak be, az intracelluláris karbovir-TP expozíció magasabb volt a naponta egyszer 600 mg abakavir adagolási rend ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max24,ss} + 99\%$ és $C_{trough} + 18\%$), mint a naponta kétszer 300 mg-os adagolási rend esetén. Összességében, ezek az adatok alátámasztják 600 mg abakavir napi egyszeri adagolását HIV-fertőzött betegek kezelésére. Továbbá, a naponta egyszer adagolt abakavir hatékonyságát és biztonságosságát egy pivotális klinikai vizsgálatban is kimutatták (CNA30021 – lásd 5.1 pont, Klinikai tapasztalatok).

Különleges betegcsoportok:

Májkárosodás

Az abakavirt elsősorban a máj metabolizálja. Az abakavir farmakokinetikáját enyhe májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh érték 5-6) betegeknél vizsgálták, akik egyszeri dózisban 600 mg abakavirt kaptak – az AUC medián (tartomány) értéke 24,1 (10,4-54,8) $\mu\text{g}\times\text{óra}/\text{ml}$ volt. Az eredmények azt mutatták, hogy az átlagos emelkedés (90%-os CI) az abakavir AUC értékénél 1,89-szeres [1,32; 2,70], míg az eliminációs felezési időnél 1,58-szoros [1,22; 2,04] volt. Enyhe májbetegségben szenvedő betegeknél nem adható egyértelmű dóziscsökkentési ajánlás, az abakavir expozíció jelentős variabilitása miatt.

Az abakavir alkalmazása nem ajánlott közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében.

Vesekárosodás

Az abakavirt elsősorban a máj metabolizálja, és kb. 2%-a választódik ki változatlan formában a vizelettel. Az abakavir farmakokinetikája a végső stádiumú vesebetegségben szenvedőkben hasonló a normális vesefunkciójú betegekéhez. Éppen ezért nincs szükség az adagok csökkentésére vesebetegségben szenvedő betegeknél. Korlátozott tapasztalatok alapján a Ziagen adását kerülni kell a végső stádiumban levő vesebetegeknél.

Gyermekek

A gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok alapján a gyermekeknek adott belsőleges oldatból és tablettá gyógyszerformából az abakavir gyorsan és jól felszívódik. Kimutatták, hogy az abakavir plazma-expozíciók mindkét gyógyszerforma esetében azonosak voltak ugyanolyan dózis alkalmazása mellett. Az abakavir belsőleges oldatot az ajánlott adagolási rend szerint kapó gyermekek a felnőttekhez hasonló abakavir plazma-expozíciót érnek el. Az abakavir orális tablettákat az ajánlott adagolási rend szerint szedő gyermekek nagyobb abakavir plazma-expozíciót érnek el, mint a belsőleges oldatot kapó gyermekek, mert a tablettá gyógyszerformával nagyobb mg/ttkg adagokat alkalmaznak.

Nem áll rendelkezésre elég biztonsági adat a Ziagen adásának ajánlásához 3 hónaposnál fiatalabb gyermekek részére. A kevés rendelkezésre álló adat alapján a 2 mg/ttkg belsőleges oldat adag 30 napnál fiatalabb újszülöttekben azonos vagy nagyobb AUC értékeket eredményezett, összehasonlítva az idősebb gyermekeknek adott 8 mg/ttkg belsőleges oldat adaggal.

A farmakokinetikai adatok 3 olyan farmakokinetikai vizsgálatból (PENTA 13, PENTA 15 és ARROW PK alvizsgálat) származnak, amelyekben 12 évesnél fiatalabb gyermekek kerültek bevonásra. Az adatokat a lenti táblázat ismerteti:

Az abakavir dinamikus egyensúlyi plazma AUC- (0-24) ($\mu\text{g}\times\text{óra}/\text{ml}$) értékek összefoglalása és a napi egyszeri és kétszeri orális alkalmazás statisztikai összehasonlításainak vizsgálatok közötti összehasonlítása

Vizsgálat	Korcsoport	Abakavir 16 mg/ttkg napi egyszeri alkalmazás Geometriai átlagérték (95% CI)	Abakavir 8 mg/ttkg napi kétszeri alkalmazás Geometriai átlagérték (95% CI)	A napi egyszeri, illetve kétszeri alkalmazás összehasonlítása GLS átlagarány (90% CI)
ARROW PK alvizsgálat 1. rész	3-12 év (N=36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89, 1,08)
PENTA 13	2-12 év (N=14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	3-36 hónap (N=18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

A PENTA 15 vizsgálatban négy, 12 hónaposnál fiatalabb, olyan beteg lamivudin plazma AUC (0-24) geometriai átlaga (95%-os CI), akiket a napi kétszeri adagolási rendről a napi egyszerire állítottak át (lásd 5.1 pont), 15,9 (8,86, 28,5) $\mu\text{g}\times\text{óra}/\text{ml}$ volt a napi egyszeri adagolás, míg 12,7 (6,52, 24,6) $\mu\text{g}\times\text{óra}/\text{ml}$ volt a napi kétszeri adagolás során.

Idősek

Az abakavir farmakokinetikáját nem vizsgálták 65 évnél idősebb betegekben.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az abakavir nem volt mutagén baktérium tesztekben, de aktivitást mutatott *in vitro* emberi lymphocytá kromoszóma-aberrációs vizsgálatban, az egér lymphoma tesztben, valamint az *in vivo* mikronukleusz tesztben. Ez összhangban van más nukleozid-analógok ismert aktivitásával. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy csekély a lehetősége annak, hogy az abakavir magas vizsgálati koncentrációkban akár *in vitro*, akár *in vivo* kromoszóma-károsodást okozzon.

Karcinogenitási vizsgálatokban per os adtak abakavirt egereknek, patkányoknak, és mind a malignus, mind a nem malignus tumorok incidenciája növekedett. Malignus tumorok előfordultak mindkét faj hím állataiban a preputialis mirigyben, és a nőstények clitoris mirigyében, patkányoknál a hímek pajzsmirigyében, és a nőstények májában, húgyhólyagjában, nyirokcsomóiban és subcutisában.

Ezeket a tumorokat elsősorban a legnagyobb dózisok, egereknél 330 mg/kg/nap, míg patkányoknál 600 mg/ttkg/nap adása esetén észlelték. Kivételt képezett a praeputialis mirigy tumor, mely egerekben 110 mg/ttkg dózisonál jelentkezett. A hatással nem rendelkező dózisszinten (no effect level) végzett szisztémás expozíció egerekben és patkányokban a humán terápia során kialakuló szisztémás expozíció háromszorosának, ill. hétszeresének felelt meg. Jóllehet emberben a karcinogenitási potenciál nem ismert, ezek az adatok arra utalnak, hogy a potenciális klinikai haszon nagyobb, mint a karcinogenitás kockázata.

A preklinikai toxikológiai vizsgálatok során patkányokban és majmokban az abakavir kezelés megnövelte a máj tömegét. Ennek klinikai jelentősége nem ismert. Klinikai vizsgálatokból szerzett bizonyítékok nem állnak rendelkezésre az abakavir hepatotoxikus hatásáról. Továbbá, az abakavir metabolizmusának autoindukcióját, ill. más, a máj útján metabolizálódó gyógyszerkészítmények metabolizmusának indukcióját nem észlelték emberben.

Abakavirt két évig adva, egereken és patkányokon enyhe myocardialis degenerációt észleltek. A szisztémás expozíció 7-24-szerese volt a várható humán expozíciónak. E megfigyelések klinikai jelentősége nem ismert.

Reprodukciós toxicitási vizsgálatokban patkányokban embrió és foetalis toxicitást figyeltek meg, de nyulakban nem. Az észlelt megfigyelések közé tartozott a csökkent foetalis testtömeg, a foetalis oedema, továbbá a csontváz variációk/malformációk előfordulásának növekedése, a korai intrauterin elhalás és halvaszülés. Az abakavir teratogén potenciáljára vonatkozólag nem vonhatók le következtetések az embrio-foetalis toxicitás miatt.

Patkányokon végzett fertilitási vizsgálatban az abakavir nem befolyásolta sem a nőstények, sem a hímek termékenységet.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

szorbit 70% (E420)
szacharin-nátrium
nátrium-citrát
vízmentes citromsav
metil-parahidroxibenzoát (E218)
propil-parahidroxibenzoát (E216)
propilénglikol (E1520)
maltodextrin
tejsav
gliceril-triacetát
mesterséges eper- és banánaroma
tisztított víz
nátrium-hidroxid és/vagy sósav a pH beállítására.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

A tartály első kinyitása után: 2 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Ziagen belsőleges oldat 240 ml töltetrfogatú, gyermekbiztonsági zárókupakos fehér HDPE palackba töltve kerül forgalomba.

A csomagolás tartalmaz még egy polietilén csatlakozó feltétet a fecskendőhöz, és egy 10 ml-es orális adagoló fecskendőt is, amely (ml-es beosztású) polipropilén hengerből és polietilén dugattyúból áll.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A műanyag csatlakozó feltét és a szájon át adagoló fecskendő a belsőleges oldat előírt adagjának pontos kimérésére szolgál. A feltétet a palack nyakába kell illeszteni és a fecskendőt hozzá kell csatlakoztatni. A palack nyílásával lefelé fordítása után a megfelelő mennyiség kiszívható.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/112/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1999. július 8.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. március 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Filmtabletta

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

Belsőleges oldat

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott orvosi rendelvényre kiadható gyógyszerkészítmény (Lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy elvégzi a forgalomba hozatali engedély 1.8.2. moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet benyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ CSOMAGOLÁS - TABLETTA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ziagen 300 mg filmtabletta
abakavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg abakavirt tartalmaz tablettánként (szulfát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 törővonallal ellátott filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Tépje le a Készenléti Kártyát, amely fontos információkat tartalmaz!

FIGYELEM! Ha bármilyen túlérzékenységre utaló tünetet észlel, **AZONNAL** forduljon kezelőorvosához!

Itt tépje le (a készenléti kártya csatlakozásánál).

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH/ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/112/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

ziagen 300 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

TABLETTA BUBORÉKCSOMAGOLÁS SZÖVEG

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Ziagen 300 mg tableta

abakavir

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

ViiV Healthcare BV

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH/ÉÉÉÉ}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÉSZENLÉTI KÁRTYA szövege

1. OLDAL

FONTOS - KÉSZENLÉTI KÁRTYA
ZIAGEN (abakavir) tabletta
Ezt a kártyát mindig tartsa magánál!

Mivel a Ziagen abakavirt tartalmaz, egyes Ziagen-t szedő betegeknél túlérzékenységi reakció (súlyos allergiás reakció) alakulhat ki, amely **életveszélyes lehet**, ha folytatják a Ziagen szedését.

HÍVJA KEZELŐORVOSÁT

AZONNAL, aki eldönti, abba kell-e hagynia a Ziagen szedését, ha:

- 1) **bőrkiütés jelentkezik VAGY**
- 2) **egy vagy több tünetet észlel a következő csoportok közül legalább KETTŐBŐL:**
 - láz,
 - kapkodó légzés, torokfájás vagy köhögés,
 - hányinger vagy hányás vagy hasmenés vagy hasi fájdalom,
 - nagyfokú fáradtság vagy fájdalomérzet vagy általános rossz közérzet.

Ha ezen reakció miatt hagyta abba a Ziagen szedését, **SOHA TÖBBÉ NEM SZEDHET** újra Ziagen-t vagy más abakavir-tartalmú gyógyszert (pl. Kivexa, Trizivir vagy Triumeq), mivel **órákon belül** életveszélyes vérnyomásesés vagy halál léphet fel.

(lásd a kártya hátoldalát!)

2. OLDAL

Azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy a Ziagen túlérzékenységi reakciót okozott! Írja fel orvosa adatait:

Orvos neve:..... Telefonszáma:.....

Ha kezelőorvosát nem tudja elérni, azonnal keressen másik megoldást (pl. forduljon a legközelebbi kórház sürgősségi osztályához)!

Ha átfogó tájékoztatást kíván kapni a Ziagen-ről, hívja fel a Tel.:
(feltüntetve a helyi képviselő neve és telefonszáma)

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ CSOMAGOLÁS - BELSŐLEGES OLDAT

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ziagen 20 mg/ml belsőleges oldat
abakavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A belsőleges oldat 20 mg abakavirt tartalmaz milliliterenként (szulfát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A készítményben többek között van: szorbit (340 mg/ml, E420), metil-parahidroxibenzoát (E218), propil-parahidroxibenzoát (E216) és propilén-glikol (E1520). További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

240 ml belsőleges oldat.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Tépje le a Készenléti Kártyát, amely fontos gyógyszerbiztonsági információkat tartalmaz!

FIGYELEM! Ha bármilyen túlérzékenységre utaló tünetet észlel, **AZONNAL** forduljon kezelőorvosához!

Itt tépje le (a készenléti kártya csatlakozásánál).

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH/ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Felbontás után két hónappal meg kell semmisíteni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/112/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

ziagen 20 mg/ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:

NN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

PALACK CÍMKE - BELSŐLEGES OLDAT

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ziagen 20 mg/ml belsőleges oldat
abakavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A belsőleges oldat 20 mg abakavirt tartalmaz milliliterenként (szulfát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A készítményben többek között van: szorbit (340 mg/ml, E420), metil-parahidroxibenzoát (E218), propil-parahidroxibenzoát (E216) és propilén-glikol (E1520). További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

240 ml belsőleges oldat.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH/ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Felbontás után két hónappal meg kell semmisíteni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/112/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ziagen 20 mg/ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÉSZENLÉTI KÁRTYA szövege

1. OLDAL

<p>FONTOS - KÉSZENLÉTI KÁRTYA ZIAGEN (abakavir) belsőleges oldat Ezt a kártyát mindig tartsa magánál!</p>
--

Mivel a Ziagen abakavirt tartalmaz, egyes Ziagen-t szedő betegeknél túlérzékenységi reakció (súlyos allergiás reakció) alakulhat ki, amely **életveszélyes lehet**, ha folytatják a Ziagen szedését.

AZONNAL HÍVJA KEZELŐORVOSÁT, aki eldönti, abba kell-e hagynia a Ziagen szedését, ha:

- 1) **bőrkiütés jelentkezik VAGY**
- 2) **egy vagy több tünetet észlel a következő csoportok közül legalább KETTŐBŐL:**
 - láz,
 - kapkodó légzés, torokfájás vagy köhögés,
 - hányinger vagy hányás vagy hasmenés vagy hasi fájdalom,
 - nagyfokú fáradtság vagy fájdalomérzet vagy általános rossz közérzet.

Ha ezen reakció miatt hagyta abba a Ziagen szedését, **SOHA TÖBBÉ NEM SZEDHET** újra Ziagen-t vagy más abakavir-tartalmú gyógyszert (pl. Kivexa, Trizivir vagy Triumeq), mivel **órákon belül** életveszélyes vényomásesés vagy halál léphet fel.

(lásd a kártya hátoldalát!)

2. OLDAL

Azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy a Ziagen túlérzékenységi reakciót okozott! Írja fel orvosa adatait:

Orvos neve:..... Telefonszáma:.....

Ha kezelőorvosát nem tudja elérni, azonnal keressen másik megoldást (pl. forduljon a legközelebbi kórház sürgősségi osztályához)!

Ha átfogó tájékoztatást kíván kapni a Ziagen-ről, hívja fel Tel.:
(feltüntetve a helyi képviselő neve és telefonszáma)

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Ziagen 300 mg filmtabletta abakavir

Mielőtt elkezdheti szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

FONTOS – Túlérzékenységi reakciók

A **Ziagen abakavirt tartalmaz** (amely egyes gyógyszereknek, így a **Kivexa**-nak, **Triumeq**-nek és a **Trizivir**-nek is hatóanyaga). Néhány, abakavirt szedő betegnél **túlérzékenységi reakció** (súlyos allergiás reakció) alakulhat ki, ami életveszélyes lehet, ha folytatják az abakavir tartalmú gyógyszerek szedését.

Figyelmesen el kell olvasnia minden információt a 4. pontban, a „Túlérzékenységi reakciók” c. bekeretezett részben.

A Ziagen csomagolásában egy **Készenléti Kártya** is található, ami figyelmezteti Önt és az egészségügyi dolgozókat az abakavir túlérzékenységre. **Ezt a kártyát vegye le a dobozról, és mindig tartsa magánál.**

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Ziagen és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Ziagen szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Ziagen-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Ziagen-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Ziagen és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Ziagen-t a HIV (humán immunhiány vírus) okozta fertőzés kezelésére alkalmazzák.

A Ziagen hatóanyaga az abakavir. Az abakavir az antiretrovirális (retrovírus-ellenes) gyógyszerek azon csoportjába tartozik, amelyeket *nukleozid-analóg reverz transzkriptáz gátló szereknek (NRTI-k)* neveznek.

A Ziagen nem gyógyítja meg teljesen a HIV-fertőzést: csökkenti, és alacsony szinten tartja a vírusrészecskék számát az Ön szervezetében. Ezen kívül növeli a CD4 sejtszámot a vérében. A CD4 sejtek olyan fehérvérsejtek, amelyek fontos szerepet játszanak abban, hogy segítsék az Ön szervezetét a fertőzések leküzdésében.

A Ziagen-kezelésre nem mindenki reagál egyformán. Az Ön kezelőorvosa figyelemmel fogja kísérni a kezelés eredményességét.

2. Tudnivalók a Ziagen szedése előtt

Ne szedje a Ziagen-t:

ha **allergiás (túlérzékeny)** az abakavirra (vagy más gyógyszerre, amelyik abakavirt tartalmaz – úgymint **Trizivir, Triumeq** vagy **Kivexa**) vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmesen olvasson el minden információt a túlérzékenységi reakciókról a 4. pontban.

Beszélje meg kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy ez érvényes Önre.

A Ziagen fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Egyes betegeknél, akik HIV-betegségükre Ziagen-t szednek, fokozott a súlyos mellékhatások kockázata. Önnek tudnia kell a fokozott kockázatokról:

- ha Ön közepesen súlyos vagy **súlyos májbetegségben** szenved,
 - ha valaha **májbetegségben** szenvedett, beleértve a hepatitisz B-t és a hepatitisz C-t is,
 - ha kifejezetten **túlsúlyos** (főleg akkor, ha nő),
 - ha **súlyos vesebetegségben** szenved.
- Beszéljen kezelőorvosával, ha a fentiek bármelyike érvényes Önre.** A gyógyszer szedése alatt soron kívüli ellenőrző vizsgálatokra lehet szüksége, beleértve a vérvizsgálatokat is. **További információkért lásd a 4. pontot.**

Abakavir túlérzékenységi reakciók

Az úgynevezett HLA-B*5701 gént nem hordozó betegeknél is kialakulhat **túlérzékenységi reakció** (súlyos allergiás reakció).

Figyelmesen olvasson el minden információt a túlérzékenységi reakciókról a betegtájékoztató 4. pontjában.

Szív- és érrendszeri események kockázata

Nem zárható ki, hogy az abakavir fokozhatja a szív- és érrendszeri események kockázatát.

Mondja el kezelőorvosának, ha Önnek szív- és érrendszeri problémái vannak, dohányzik, vagy egyéb olyan betegségben szenved, amely fokozza a szív- és érrendszeri betegségek, például a magas vérnyomás vagy a cukorbetegség kialakulásának a kockázatát. Ne hagyja abba a Ziagen szedését, hacsak kezelőorvosa ezt nem javasolja Önnek.

Figyeljen a fontos tünetekre

A HIV-fertőzés gyógyszeres kezelése alatt egyes betegeknél egyéb – akár súlyos – állapotok is kialakulhatnak. Ismernie kell a fontos jeleket és tüneteket, hogy azokra odafigyelhessen, mialatt a Ziagen-t szedi.

Olvassa el „A kombinált HIV-kezelés más lehetséges mellékhatásai” alatti információkat a betegtájékoztató 4. pontjában.

Egyéb gyógyszerek és a Ziagen

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a gyógynövény készítményeket és a vény nélkül kapható gyógyszereket is. Ne felejtse el megemlíteni kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha a Ziagen mellett új gyógyszert kezd el szedni.

Néhány gyógyszer kölcsönhatásba lép a Ziagen-nel:

Ilyenek az alábbiak:

- **fenitoin,** amelyet **epilepszia** kezelésére alkalmaznak.
Mondja el kezelőorvosának, ha fenitoint szed. Lehet, hogy az orvosnak ellenőrzés alatt kell tartania Önt a Ziagen szedése alatt.

- **metadon**, amelyet a **heroin helyettesítésére** alkalmaznak. Az abakavir gyorsítja a metadon kiürülését a szervezetből. Ha metadont szed, figyelni fogják, vannak-e megvonási tünetei. Szükség lehet a metadon adagjának módosítására.
Mondja el kezelőorvosának, ha metadont szed.
- **riociguat**, amelyet a szívből a tüdőbe vért szállító **vérerekben** (tüdő verőereiben) **kialakuló magas vérnyomás** kezelésére alkalmaznak. A kezelőorvosa csökkentheti a riociguat adagját, mivel az abakavir megemelheti a riociguat mennyiségét a vérben.

Terhesség

A Ziagen szedése terhesség alatt nem ajánlott. A Ziagen és a hozzá hasonló gyógyszerek mellékhatásokat okozhatnak a magzatnál.

Ha terhessége ideje alatt Ziagen-t szedett, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat és más diagnosztikai vizsgálatokat végeztethet, hogy figyelemmel követhesse gyermeke fejlődését. Azoknál a gyermekeknél, akiknek az édesanyja a terhesség ideje alatt NRTI-t szedett, a HIV elleni védelemmel járó előnyök felülmúlták a mellékhatások veszélyét.

Szoptatás

A szoptatás **nem javasolt** HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre. A Ziagen hatóanyagai kis mennyiségben kiválasztódhatnak az anyatejbe. Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg** kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Ne vezessen gépjárművet vagy ne kezeljen gépeket, ha nem érzi jól magát.

Fontos információk a Ziagen tablettá egyes egyéb összetevőiről

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Ziagen-t?

A gyógyszert mindig pontosan a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A tablettákat vízzel kell lenyelni. A Ziagen étellel együtt vagy anélkül egyaránt bevehető.

Ha nem tudja lenyelni a tablettákat, összetörheti és belekeverheti kevés ételbe vagy italba, és a teljes adagot azonnal vegye be.

Maradjon rendszeres kapcsolatban kezelőorvosával

A Ziagen segít az állapota kezelésében. Rendszeresen szednie kell minden nap annak érdekében, hogy megakadályozza a betegség súlyosbodását. Ettől függetlenül, továbbra is előfordulhat, hogy egyéb fertőzések vagy a HIV-fertőzéssel kapcsolatos más betegségek alakulnak ki a szervezetében.

Tartsa a kapcsolatot kezelőorvosával, és ne hagyja abba a Ziagen szedését, hacsak orvosa nem tanácsolja.

Mennyit kell bevenni?

Felnőttek, serdülők és legalább 25 kg testtömegű gyermekek

A Ziagen szokásos adagja 600 mg naponta. Ez bevehető naponta kétszer egy 300 mg-os tablettá vagy naponta egyszer két 300 mg-os tablettá formájában.

Gyermekek egy éves életkor felett, de kevesebb, mint 25 kg testtömeggel

Az adag gyermeke testtömegétől függ. Az ajánlott adag:

- **Gyermekek legalább 20 kg, de kevesebb, mint 25 kg testtömeggel:** A Ziagen szokásos adagja naponta 450 mg. Ez adható reggelenként 150 mg (fél tabletta) és esténként 300 mg (egy egész tabletta) formájában, vagy naponta egyszer 450 mg (másfél tabletta) formájában, ahogyan kezelőorvosa javasolja.
- **Gyermekek legalább 14 kg, de kevesebb, mint 20 kg testtömeggel:** A Ziagen szokásos adagja naponta 300 mg. Ez adható naponta kétszer 150 mg (fél tabletta), vagy naponta egyszer 300 mg (egy egész tabletta) formájában, ahogyan kezelőorvosa javasolja..

A tabletta egyenlő adagokra osztható.

Egy belsőleges oldat (20 mg abakavir milliliterenként) is kapható három hónaposnál idősebb és 14 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek, illetve olyan emberek kezelésére, akiknek a szokásos adagnál kevesebbet kell bevenniük, vagy akik nem tudják a tablettát lenyelni.

Ha az előírtnál több Ziagen-t vett be

Ha véletlenül túl sok Ziagen-t vett be, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, vagy keresse fel tanácsért a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát.

Ha elfelejtette bevenni a Ziagen-t

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be azt, amint eszébe jut. Ezután folytassa a kezelést az előírás szerint.

Ne vegyen be kétszeres adagot az elfelejtett adag pótlására.

A Ziagen rendszeres szedése fontos, mert ha nem szabályos időközönként veszi be, nagyobb lehet az esélye a túlérzékenységi reakciók kialakulásának.

Ha abbahagyta a Ziagen szedését

Ha bármilyen oknál fogva abbahagyta a Ziagen szedését – különösen, ha azért, mert úgy gondolta, hogy mellékhatások léptek fel, vagy mert Önnek egyéb betegsége van:

Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt újrakezdené a gyógyszer szedését. Orvosa ellenőrizni fogja, hogy tünetei túlérzékenységi reakcióval voltak-e kapcsolatban. Amennyiben orvosa úgy gondolja, hogy az összefüggés lehetséges, **utasítani fogja, hogy soha többé ne szedjen Ziagen-t vagy semmilyen más, abakavir-tartalmú gyógyszert (pl. Triumeq-et, Trizivir-t vagy Kivexa-t).** Fontos, hogy ezt az utasítást betartsa.

Ha kezelőorvosa azt tanácsolja, hogy kezdje újra a Ziagen szedését, megkérheti Önt, hogy olyan helyen vegye be az első adagot, ahol szükség esetén orvosi segítség áll rendelkezésre.

4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

HIV-fertőzés kezelése esetén sokszor nehéz megállapítani, hogy egy tünet a Ziagen vagy az egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerek mellékhatása, vagy azt maga a HIV-betegség okozza. **Ezért nagyon fontos, hogy egészségi állapotának bármilyen változásáról tájékoztassa kezelőorvosát.**

Az úgynevezett HLA-B*5701 gént nem hordozó betegeknél is kialakulhat **túlérzékenységi reakció** (súlyos allergiás reakció), amelyet a betegtájékoztató „Túlérzékenységi reakciók” fejezete ismertet.

Nagyon fontos, hogy elolvassa és megértse az erről a súlyos reakcióról közölt információkat.

A Ziagen-nel kapcsolatban alább felsorolt mellékhatásokon túl, a kombinált HIV-kezelés során más állapotok is kialakulhatnak.

Fontos, hogy elolvassa „A kombinált HIV-kezelés más lehetséges mellékhatásai” c. részben, az ebben a fejezetben alább található tudnivalókat.

Túlérzékenységi reakciók

A **Ziagen abakavirt** tartalmaz (amely a **Trizivir**-nek, **Triumeq**-nek és a **Kivexa**-nak is hatóanyaga). Az abakavir súlyos allergiás reakciót okozhat, amely túlérzékenységi reakcióként ismeretes. Ezeket a túlérzékenységi reakciókat gyakrabban észlelték abakavirt tartalmazó gyógyszereket szedő betegeknél.

Kinél alakulnak ki ezek a reakciók?

Bárkinél, aki Ziagen-t szed, kialakulhat túlérzékenységi reakció az abakavirral szemben, amely életveszélyes lehet, ha folytatja a Ziagen szedését.

Nagyobb valószínűséggel alakul ki ez a reakció Önnél, ha az úgynevezett **HLA-B*5701** típusú gént hordozza (de a reakció akkor is felléphet, ha nincs meg Önben ez a géntípus). Mielőtt felírnák a Ziagen-t, meg kell vizsgálni Önt, hogy hordozza-e ezt a gént. **Ha tudomása van arról, hogy Ön hordozza ezt a gént, mondja el kezelőorvosának, mielőtt megkezdéné a Ziagen szedését.**

Egy klinikai vizsgálatban minden 100, abakavirral kezelt és az úgynevezett HLA-B*5701 gént nem hordozó beteg közül kb. 3-4-nél túlérzékenységi reakció (súlyos allergiás reakció) alakult ki.

Mik a tünetek?

A leggyakoribb tünetek:

- **láz** (magas testhőmérséklet) és **bőrkiütés**.

Egyéb gyakori tünetek:

- hányinger, hányás, hasmenés, hasi (gyomor-) fájdalom, nagyfokú fáradtság.

További tünetek közé tartoznak:

Ízületi vagy izomfájdalmak, a nyak duzzanata, légszomj, torokfájás, köhögés, alkalmanként fejfájás, a szem gyulladása (kötőhártya-gyulladás), a száj kifekélyesedése, alacsony vérnyomás, a kezek vagy lábak bizsergése vagy zsibbadása.

Mikor jelentkeznek ezek a reakciók?

Túlérzékenységi reakciók a Ziagen szedése során bármikor jelentkezhetnek, de leginkább a kezelés első 6 hetében fordulnak elő.

Ha olyan gyermeket nevel, aki Ziagen-t kap, fontos, hogy megértse a túlérzékenységi reakciókról szóló információkat. Ha gyermekénél az alább leírt tünetek jelentkeznek, nagyon fontos, hogy betartsa a kapott utasításokat.

Azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával:

1 ha bőrkiütés jelentkezik, VAGY

2 ha legalább 2 tünetet észlel az alábbiak közül:

- láz,
- légszomj, torokfájás vagy köhögés,
- hányinger vagy hányás, hasmenés vagy hasi fájdalom,
- nagyfokú fáradtság vagy fájdalomérzet, vagy általános rossz közérzet.

Kezelőorvosa azt tanácsolhatja, hogy hagyja abba a Ziagen szedését.

Ha abbahagyta a Ziagen szedését

Amennyiben túlérzékenységi reakció miatt hagyta abba a Ziagen szedését, **SOHA TÖBBÉ nem szedhet újra Ziagen-t vagy semmilyen egyéb gyógyszert, amelyik abakavirt tartalmaz (pl. Trizivir-t, Triumeq-et vagy Kivexa-t)**. Ha ezt teszi, órákon belül életveszélyes vérnyomásesés léphet fel, ami halált okozhat.

Ha bármilyen oknál fogva abbahagyta a Ziagen szedését – különösen, ha azért, mert úgy gondolta, hogy mellékhatások léptek fel, vagy mert Önnek egyéb betegsége van:

Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt újrakezdené a gyógyszer szedését. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy a tünetek túlérzékenységi reakcióval voltak-e összefüggésben. Amennyiben kezelőorvosa úgy gondolja, hogy az összefüggés lehetséges, **utasítani fogja, hogy soha többé ne szedjen Ziagen-t vagy semmilyen más, abakavir-tartalmú gyógyszert (pl. Trizivir-t, Triumeq-et vagy Kivexa-t)**. Fontos, hogy ezt az utasítást betartsa.

Esetenként olyan betegeknél is jelentkeztek túlérzékenységi reakciók, akik újra kezdték szedni az abakavir-tartalmú gyógyszereket, de akiknél a kezelés leállítása előtt csak egy tünet fordult elő a Készenléti Kártyán feltüntetettek közül.

Olyan betegeknél, akik korábban túlérzékenységhez kapcsolódó tünetek jelentkezése nélkül szedtek abakavir tartalmú gyógyszereket, nagyon ritkán kialakult túlérzékenységi reakció ezen gyógyszerek újbóli alkalmazása után.

Ha kezelőorvosa azt tanácsolja, hogy kezdje újra a Ziagen szedését, megkérheti Önt, hogy olyan helyen vegye be az első adagot, ahol szükség esetén orvosi segítség a rendelkezésre áll.

Ha Ön túlérzékeny a Ziagen-re, akkor a biztonságos megsemmisítés céljából vissza kell adnia minden, fel nem használt Ziagen tablettát. Kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát.

A Ziagen csomagolása tartalmaz egy **Készenléti Kártyát**, amely emlékezteti Önt és az egészségügyi személyzetet a túlérzékenységi reakciókra vonatkozóan. **Válassza le ezt a Kártyát, és mindig tartsa magánál.**

Gyakori mellékhatások

10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

- túlérzékenységi reakció,
- hányinger,
- fejfájás,
- hányás,
- hasmenés,
- étvágytalanság,
- fáradtság, levertség,
- láz,
- bőrkiütés.

Ritka mellékhatások

1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

- hasnyálmirigy-gyulladás (*pankréatitisz*).

Nagyon ritka mellékhatások

10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet :

- bőrkiütés, amely hólyagokból állhat, és parányi céltáblákra emlékeztet (központi sötét folt, világosabb területtel övezve, a szélén sötét gyűrűvel (*eritéma multiforme*),
- nagy kiterjedésű hólyagos kiütések és hámló bőrterületek, elsősorban a száj, az orr, a szemek és a nemi szervek körül (*Stevens–Johnson-szindróma*), és egy súlyosabb forma, amikor a testfelület több mint 30%-a lehámlik (*toxikus epidermális nekrolízis*),
- tejsavas acidózis (túl nagy mennyiségű tejsav a vérben).

Azonnal forduljon orvoshoz, ha ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli.

Ha mellékhatások jelentkeznek

Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha bármely mellékhatás súlyossá vagy zavaróvá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel.

A kombinált HIV-kezelés más lehetséges mellékhatásai

A Ziagen-t is tartalmazó, kombinált kezelés más betegségek kialakulását is előidézheti a HIV kezelése során.

Fertőzésekre és gyulladásokra utaló tünetek

Korábbi fertőzések fellángolhatnak.

Az előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegek immunrendszere gyenge, és nagyobb valószínűséggel alakulnak ki náluk súlyos fertőzések (opportunista fertőzések). Amikor ezek a betegek elkezdik a kezelést, lehet, hogy régi, rejtett fertőzéseik fellángolnak, ezért gyulladásra utaló jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer megerősödik, és a szervezet felveszi a harcot ezekkel a fertőzésekkel szemben. A tünetek közé általában a **láz**, valamint az alábbiak némelyike tartozik:

- fejfájás,
- hasi fájdalom,
- nehézlégzés.

Ritkán, ahogyan az immunrendszer megerősödik, megtámadhatja a test saját egészséges szöveteit is (*autoimmun betegségek*). Az autoimmun betegségek tünetei akár több hónappal a HIV-fertőzés elleni gyógyszer szedésének megkezdését követően is kialakulhatnak. Ennek tünetei az alábbiak lehetnek:

- szívdobogásérzés (gyors vagy szabálytalan szívverés) vagy remegés,
- hiperaktivitás (fokozott nyugtalanság és mozgáskényszer),
- a kezekben és a lábokban kezdődő gyengeség, amely a törzs felé terjed.

Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, miközben a Ziagen-t szedi:

Azonnal mondja el kezelőorvosának. A fertőzés kezelésére ne vegyen be egyéb gyógyszert, amíg nem kérte ki orvosa tanácsát.

Csontrendszeri problémái lehetnek

Egyes betegeknél, akik a HIV-re kombinált kezelést kapnak, egy *oszteonekrózis* nevű betegség alakulhat ki. Ez a csontszövet részleges elhalását jelenti, a csontok vérellátásának romlása miatt. A betegeknél akkor alakul ki nagyobb valószínűséggel ez az állapot:

- ha hosszú ideig részesülnek a kombinált kezelésben,
- ha gyulladásgátló gyógyszereket, úgynevezett kortikoszteroidokat is szednek,
- ha alkoholt fogyasztanak,
- ha immunrendszerük nagyon legyengült,
- ha túlsúlyosak.

Az oszteonekrózis tünetei:

- ízületi merevség,
- ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén),
- neheztett mozgás.

Ha ezen tünetek közül bármelyiket tapasztalja:

Mondja el kezelőorvosának.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A

mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Ziagen-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Ziagen?

A törővonallal ellátott Ziagen filmtabletta hatóanyaga 300 mg abakavir (szulfát formájában).

Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, nátrium-keményítő-glikolát, magnézium-sztearát és vízmentes kolloid szilícium-dioxid a tablettákban. A tabletták bevonata: triacetin, hipromellóz, titán-dioxid, poliszorbát 80 és sárga vas-oxid.

Milyen a Ziagen külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Ziagen filmtabletták mindkét oldalán „GX 623” bevésés van. A törővonallal ellátott tabletták sárga színűek, kapszula alakúak, és 60 tablettát tartalmazó buborékfólia csomagolásban kaphatók.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Ziagen 20 mg/ml belsőleges oldat abakavir

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

FONTOS – Túlérzékenységi reakciók

A **Ziagen abakavirt tartalmaz** (amely egyes gyógyszereknek, így a **Kivexa**-nak, **Triumeq**-nek és a **Trizivir**-nek is hatóanyaga). Néhány, abakavirt szedő betegnél **túlérzékenységi reakció** (súlyos allergiás reakció) alakulhat ki, ami életveszélyes lehet, ha folytatják az abakavir tartalmú gyógyszerek szedését.

Figyelmesen el kell olvasnia minden információt a 4. pontban, a „Túlérzékenységi reakciók” c. bekeretezett részben.

A Ziagen csomagolásában egy **Készenléti Kártya** is található, ami figyelmezteti Önt és az egészségügyi dolgozókat az abakavir túlérzékenységre. **Ezt a kártyát vegye le a dobozról, és mindig tartsa magánál.**

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Ziagen és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Ziagen szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Ziagen-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Ziagen-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Ziagen és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Ziagen-t a HIV (humán immunhiány vírus) okozta fertőzés kezelésére alkalmazzák.

A Ziagen hatóanyaga az abakavir. Az abakavir az antiretrovirális (retrovírus-ellenes) gyógyszerek azon csoportjába tartozik, amelyeket *nukleozid-analóg reverz transzkriptáz gátló szereknek (NRTI-k)* neveznek.

A Ziagen nem gyógyítja meg teljesen a HIV-fertőzést: csökkenti, és alacsony szinten tartja a vírusmennyiséget az Ön szervezetében. Ezenkívül növeli a CD4 sejtszámot a vérében. A CD4 sejtek olyan fehérvérsejtek, amelyek fontos szerepet játszanak abban, hogy segítsék az Ön szervezetét a fertőzések leküzdésében.

A Ziagen-kezelésre nem mindenki reagál egyformán. Az Ön kezelőorvosa figyelemmel fogja kísérni a kezelés eredményességét.

2. Tudnivalók a Ziagen szedése előtt

Ne szedje a Ziagen-t:

- ha **allergiás (túlérzékeny)** az abakavirra (vagy más gyógyszerre, amelyik abakavirt tartalmaz – úgymint **Triumeq, Trizivir** vagy **Kivexa**) vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmesen olvasson el minden információt a túlérzékenységi reakciókról a 4. pontban.

Beszélje meg kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy ez érvényes Önre.

A Ziagen fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Egyes betegeknél, akik HIV-betegségükre Ziagen-t szednek, fokozott a súlyos mellékhatások kockázata. Önnek tudnia kell a fokozott kockázatokról:

- ha Ön közepesen súlyos vagy **súlyos májbetegségben** szenved,
- ha valaha **májbetegségben** szenvedett, beleértve a hepatitisz B-t és a hepatitisz C-t is,
- ha kifejezetten **túlsúlyos** (főleg akkor, ha nő),
- ha **súlyos vesebetegségben** szenved.

Beszéljen kezelőorvosával, ha a fentiek bármelyike érvényes Önre. A gyógyszer szedése alatt soron kívüli ellenőrző vizsgálatokra lehet szüksége, beleértve a vérvizsgálatokat is. **További információkért lásd a 4. pontot.**

Abakavir túlérzékenységi reakciók

Az úgynevezett HLA-B*5701 gént nem hordozó betegeknél is kialakulhat **túlérzékenységi reakció** (súlyos allergiás reakció).

Figyelmesen olvasson el minden információt a túlérzékenységi reakciókról a betegtájékoztató 4. pontjában.

Szív- és érrendszeri események kockázata

Nem zárható ki, hogy az abakavir fokozhatja a szív- és érrendszeri események kialakulásának a kockázatát.

Mondja el kezelőorvosának, ha Önnek szív- és érrendszeri problémái vannak, dohányzik, vagy egyéb olyan betegségben szenved, amely fokozza a szív- és érrendszeri betegségek, például a magas vérnyomás vagy a cukorbetegség kialakulásának a kockázatát. Ne hagyja abba a Ziagen szedését, hacsak kezelőorvosa ezt nem javasolja Önnek.

Figyeljen a fontos tünetekre

A HIV-fertőzés gyógyszeres kezelése alatt egyes betegeknél egyéb – akár súlyos – állapotok is kialakulhatnak. Ismernie kell a fontos jeleket és tüneteket, hogy azokra odafigyelhessen, mialatt a Ziagen-t szedi.

Olvassa el „A kombinált HIV-kezelés más lehetséges mellékhatásai” alatti információkat a betegtájékoztató 4. pontjában.

Egyéb gyógyszerek és a Ziagen

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a gyógynövénykészítményeket és a vény nélkül kapható gyógyszereket is. Ne felejtse el megemlíteni kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha a Ziagen mellett új gyógyszert kezd el szedni.

Néhány gyógyszer kölcsönhatásba lép a Ziagen-nel:

Ilyenek az alábbiak:

- **fenitoin,** amelyet **epilepszia** kezelésére alkalmaznak.

Mondja el kezelőorvosának, ha fenitoint szed. Lehet, hogy az orvosnak ellenőrzés alatt kell tartania Önt a Ziagen szedése alatt.

- **metadon**, amelyet a **heroin helyettesítésére** alkalmaznak. Az abakavir gyorsítja a metadon kiürülését a szervezetből. Ha metadont szed, figyelni fogják, vannak-e megvonási tünetei. Szükség lehet a metadon adagjának módosítására.
Mondja el kezelőorvosának, ha metadont szed.
- **riociguat**, amelyet a szívből a tüdőbe vért szállító **vérerekben** (tüdő verőereiben) **kialakuló magas vérnyomás** kezelésére alkalmaznak. A kezelőorvosa csökkentheti a riociguat adagját, mivel az abakavir megemelheti a riociguat mennyiségét a vérben.

Terhesség

A Ziagen szedése terhesség alatt nem ajánlott. A Ziagen és a hozzá hasonló gyógyszerek mellékhatásokat okozhatnak a magzatnál.

Ha terhessége ideje alatt Ziagen-t szedett, kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat és más diagnosztikai vizsgálatokat végezteshet, hogy figyelemmel követhesse gyermeke fejlődését. Azoknál a gyermekeknél, akiknek az édesanyja a terhesség ideje alatt NRTI-t szedett, a HIV elleni védelemmel járó előnyök felülmúlták a mellékhatások veszélyét.

Szoptatás

A szoptatás **nem javasolt** HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre. A Ziagen hatóanyagai kis mennyiségben kiválasztódhatnak az anyatejbe. Ha Ön szoptat szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg** kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Ne vezessen gépjárművet vagy ne kezeljen gépeket, ha nem érzi jól magát.

Fontos információk a Ziagen belsőleges oldat egyes összetevőiről

Ez a gyógyszer édesítőszerként szorbitot tartalmaz (kb. 5 g-ot 15 ml-es adagonként), amelynek enyhe hashajtó hatása lehet. Szorbittartalmú gyógyszereket ne szedjen, ha örökletes fruktóz intoleranciája van. A szorbit kalóriaértéke 2,6 kcal/g.

A Ziagen konzerválószerkeket (*parahidroxibenzoátokat*) is tartalmaz, amelyek (valószínűleg késleltetett) allergiás reakciót okozhatnak.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A Ziagen belsőleges oldat 50 mg/ml propilén-glikolt tartalmaz. Az ajánlott adagolás szerint alkalmazva körülbelül 750 mg propilén-glikolt tartalmaz 15 ml-es adagonként.

- Ha az Ön gyermeke 5 éven aluli, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, különösen akkor, ha a csecsemőt egyéb gyógyszerekkel is kezelik, amelyek propilén-glikolt vagy alkoholt tartalmaznak.
- Ha Ön terhes vagy szoptat, ne szedje ezt a gyógyszert, kivéve, ha kezelőorvosa azt javasolta. Kezelőorvosa kiegészítő vizsgálatokat végezhet, mialatt ezt a gyógyszert szedi.
- Ha Ön máj- vagy vesebetegségben szenved, ne szedje ezt a gyógyszert, kivéve, ha kezelőorvosa azt javasolta. Kezelőorvosa kiegészítő vizsgálatokat végezhet, mialatt ezt a gyógyszert szedi.

3. Hogyan kell szedni a Ziagen-t?

A gyógyszert mindig pontosan a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. A Ziagen étellel együtt vagy anélkül egyaránt bevehető.

Maradjon rendszeres kapcsolatban kezelőorvosával

A Ziagen segít az állapota kezelésében. Rendszeresen szednie kell minden nap annak érdekében, hogy megakadályozza a betegség súlyosbodását. Ettől függetlenül, továbbra is előfordulhat, hogy egyéb fertőzések vagy a HIV-fertőzéssel kapcsolatos más betegségek alakulnak ki a szervezetében.

Tartsa a kapcsolatot kezelőorvosával, és ne hagyja abba a Ziagen szedését, hacsak orvosa nem tanácsolja.

Mennyit kell bevenni?

Felnőttek, serdülők és legalább 25 kg testtömegű gyermekek

A Ziagen szokásos adagja 600 mg (30 ml) naponta. Ez bevehető naponta kétszer 300 mg (15 ml) vagy naponta egyszer 600 mg (30 ml) formájában.

Gyermekek 3 hónapos kor felett és legalább 25 kg testtömeggel

Az adag a gyermek testtömegétől függ. A javasolt adag naponta kétszer 8 mg/testtömeg kilogramm, vagy naponta egyszer 16 mg/testtömeg kilogramm, legfeljebb napi 600 mg teljes napi adagig.

Hogyan kell kimérni az adagot és bevenni a gyógyszert

A gyógyszer pontos adagolásához használja a dobozban található adagoló fecskendőt. A megtöltött fecskendő 10 ml oldatot tartalmaz.

1. Távolítsa el a műanyag csomagolást a fecskendőről/csatlakozó feltétről.
2. **Vegye le a palackról a kupakot.** Helyezze biztonságba.
3. Vegye le a csatlakozó feltétet a fecskendőről.
4. Erősen fogja meg a palackot. **Nyomja a műanyag csatlakozó feltétet a palack nyakába.**
5. **A fecskendőt erős mozdulattal illessze a csatlakozó feltétbe.**
6. Fordítsa a palackot nyílásával lefelé.
7. **Húzza kifelé a fecskendő dugattyúját,** amíg a fecskendőbe bejut a teljes adag első része.
8. Fordítsa vissza álló helyzetbe a palackot. **Vegye ki a fecskendőt a csatlakozó feltétből.**
9. **Vegye a fecskendőt a szájába** úgy, hogy a fecskendő hegyét a szájüreg oldalfala felé irányítja. **Lassan nyomja meg a fecskendő dugattyúját,** időt hagyva a nyelésre. **Ne nyomja túl erősen,** és ne fecskendezze a folyadékot a torok mélyére, mert fuldoklást okozhat.
10. **A fecskendőt minden egyes ürítés után alaposan tisztítsa meg.**
11. **Ismételje meg az 5.-10. lépést** azonos módon, amíg be nem vette az egész adagot. *Például, ha az Ön adagja 30 ml, 3 teljes fecskendőnyi gyógyszert kell bevennie.*
12. Miután bevette a teljes adagját, alaposan mossa el tiszta vízzel a fecskendőt. Szárítsa meg egészen, mielőtt újra használná.
13. Szorosan **zárja le a palackot a kupakkal,** helyén hagyva a csatlakozó feltétet.

Ha az előírtnál több Ziagen-t vett be

Ha véletlenül túl sok Ziagen-t vett be, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, vagy keresse fel tanácsért a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát.

Ha elfelejtette bevenni a Ziagen-t

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be azt, amint eszébe jut. Ezután folytassa a kezelést az előírás szerint.

Ne vegyen be kétszeres adagot az elfelejtett adag pótlására.

A Ziagen rendszeres szedése fontos, mert ha nem szabályos időközönként veszi be, nagyobb lehet az esélye a túlérzékenységi reakciók kialakulásának.

Ha abbahagyta a Ziagen szedését

Ha bármilyen oknál fogva abbahagyta a Ziagen szedését – különösen, ha azért, mert úgy gondolta, hogy mellékhatások léptek fel, vagy mert Önnek egyéb betegsége van:

Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt újakezdené a gyógyszer szedését. Orvosa ellenőrizni fogja, hogy tünetei túlérzékenységi reakcióval voltak-e kapcsolatban. Amennyiben orvosa úgy gondolja, hogy az összefüggés lehetséges, **utasítani fogja, hogy soha többé ne szedjen Ziagen-t vagy semmilyen más, abakavir-tartalmú gyógyszert (pl. Triumeq-et, Trizivir-t vagy Kivexa-t).** Fontos, hogy ezt az utasítást betartsa.

Ha kezelőorvosa azt tanácsolja, hogy kezdje újra a Ziagen szedését, megkérheti Önt, hogy olyan helyen vegye be az első adagot, ahol szükség esetén orvosi segítség áll rendelkezésre.

4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

HIV-fertőzés kezelése esetén sokszor nehéz megállapítani, hogy egy tünet a Ziagen vagy az egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerek mellékhatása, vagy azt maga a HIV-betegség okozza. **Ezért nagyon fontos, hogy egészségi állapotának bármilyen változásáról tájékoztassa kezelőorvosát.**

Az úgynevezett HLA-B*5701 gént nem hordozó betegeknél is kialakulhat **túlérzékenységi reakció** (súlyos allergiás reakció), amelyet a beteg tájékoztató „Túlérzékenységi reakciók” fejezete ismertet.

Nagyon fontos, hogy elolvassa és megértse az erről a súlyos reakcióról közölt információkat.

A Ziagen-nel kapcsolatban alább felsorolt mellékhatásokon túl, a kombinált HIV-kezelés során más állapotok is kialakulhatnak.

Fontos, hogy elolvassa „A kombinált HIV-kezelés más lehetséges mellékhatásai” c. részben, az ebben a fejezetben alább található tudnivalókat.

Túlérzékenységi reakciók

A **Ziagen abakavirt** tartalmaz (amely a **Kivexa**-nak, **Triumeq**-nek és **Trizivir**-nek is hatóanyaga). Az abakavir súlyos allergiás reakciót okozhat, amely túlérzékenységi reakcióként ismeretes. Ezeket a túlérzékenységi reakciókat gyakrabban észlelték abakavirt tartalmazó gyógyszereket szedő betegeknél.

Kinél alakulnak ki ezek a reakciók?

Bárkinél, aki Ziagen-t szed, kialakulhat túlérzékenységi reakció az abakavirral szemben, amely életveszélyes lehet, ha folytatja a Ziagen szedését.

Nagyobb valószínűséggel alakul ki ez a reakció Önnél, ha az úgynevezett **HLA-B*5701** típusú gént hordozza (de a reakció akkor is felléphet, ha nincs meg Önben ez a géntípus). Mielőtt felírnák a Ziagen-t, meg kell vizsgálni Önt, hogy hordozza-e ezt a gént. **Ha tudomása van arról, hogy Ön hordozza ezt a gént, mondja el kezelőorvosának, mielőtt megkezdené a Ziagen szedését.**

Egy klinikai vizsgálatban minden 100, abakavirral kezelt és az úgynevezett HLA-B*5701 gént nem

hordozó beteg közül kb. 3-4-nél túlérzékenységi reakció (súlyos allergiás reakció) alakult ki.

Mik a tünetek?

A leggyakoribb tünetek:

- **láz** (magas testhőmérséklet) és **bőrkiütés**.

Egyéb gyakori tünetek:

- hányinger, hányás, hasmenés, hasi (gyomor-) fájdalom, nagyfokú fáradtság.

További tünetek közé tartoznak:

Ízületi vagy izomfájdalmak, a nyak duzzanata, légszomj, torokfájás, köhögés, alkalmanként fejfájás, a szem gyulladása (kötőhártya-gyulladás), a száj kifekélyesedése, alacsony vérnyomás, a kezek vagy lábak bizsergése vagy zsibbadása.

Mikor jelentkeznek ezek a reakciók?

Túlérzékenységi reakciók a Ziagen szedése során bármikor jelentkezhetnek, de leginkább a kezelés első 6 hetében fordulnak elő.

Ha olyan gyermeket nevel, aki Ziagen-t kap, fontos, hogy megértse a túlérzékenységi reakciókról szóló információkat. Ha gyermekénél az alább leírt tünetek jelentkeznek, nagyon fontos, hogy betartsa a kapott utasításokat.

Azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával:

1 ha bőrkiütés jelentkezik, VAGY

2 ha legalább 2 tünetet észlel az alábbiak közül:

- láz
- légszomj, torokfájás vagy köhögés
- hányinger vagy hányás, hasmenés vagy hasi fájdalom
- nagyfokú fáradtság vagy fájdalomérzet, vagy általános rossz közérzet

Kezelőorvosa azt tanácsolhatja, hogy hagyja abba a Ziagen szedését.

Ha abbahagyta a Ziagen szedését

Amennyiben túlérzékenységi reakció miatt hagyta abba a Ziagen szedését, **SOHA TÖBBÉ nem szedhet újra Ziagen-t vagy semmilyen egyéb gyógyszert, amelyik abakavirt tartalmaz (pl. Trizivir-t, Triumeq-et vagy Kivexa-t)**. Ha ezt teszi, órákon belül életveszélyes vérnyomásesés léphet fel, ami halált okozhat.

Ha bármilyen oknál fogva abbahagyta a Ziagen szedését – különösen ha azért, mert úgy gondolta, hogy mellékhatások léptek fel, vagy mert Önnek egyéb betegsége van:

Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt újratekdené a gyógyszer szedését. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy a tünetek túlérzékenységi reakcióval voltak-e összefüggésben. Amennyiben kezelőorvosa úgy gondolja, hogy az összefüggés lehetséges, **utasítani fogja, hogy soha többé ne szedjen Ziagen-t vagy semmilyen más, abakavir-tartalmú gyógyszert (pl. Trizivir-t, Triumeq-et vagy Kivexa-t)**. Fontos, hogy ezt az utasítást betartsa.

Esetenként olyan betegeknél is jelentkeztek túlérzékenységi reakciók, akik újra kezdték szedni az abakavir-tartalmú gyógyszereket, de akiknél a kezelés leállítása előtt csak egy tünet fordult elő a Készenléti Kártyán feltüntetettek közül.

Olyan betegeknél, akik korábban túlérzékenységhez kapcsolódó tünetek jelentkezése nélkül szedtek abakavir tartalmú gyógyszereket, nagyon ritkán kialakult túlérzékenységi reakció ezen gyógyszerek újbóli alkalmazása után.

Ha kezelőorvosa azt tanácsolja, hogy kezdje újra a Ziagen szedését, megkérheti Önt, hogy olyan helyen vegye be az első adagot, ahol szükség esetén orvosi segítség a rendelkezésre áll.

Ha Ön túlérzékeny a Ziagen-re, akkor a biztonságos megsemmisítés céljából vissza kell adnia az összes, fel nem használt Ziagen belsőleges oldatot. Kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát.

A Ziagen csomagolása tartalmaz egy **Készenléti Kártyát**, amely emlékezteti Önt és az egészségügyi személyzetet a túlérzékenységi reakciókra vonatkozóan. **Válassza le ezt a Kártyát, és mindig tartsa magánál.**

Gyakori mellékhatások

10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

- túlérzékenységi reakció,
- hányinger,
- fejfájás,
- hányás,
- hasmenés,
- étvágytalanság,
- fáradtság, levertség,
- láz,
- bőrkiütés.

Ritka mellékhatások

1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

- tejsavas acidózis (lásd „A kombinált HIV-kezelés más lehetséges mellékhatásai” c. következő részt),
- hasnyálmirigy-gyulladás (*pankreatitisz*).

Nagyon ritka mellékhatások

10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

- bőrkiütés, amely hólyagokból állhat, és parányi céltáblákra emlékeztet (központi sötét folt, világosabb területtel övezve, a szélén sötét gyűrűvel (*eritéma multiforme*)),
- nagy kiterjedésű hólyagos kiütések és hámló bőrterületek, elsősorban a száj, az orr, a szemek és a nemi szervek körül (*Stevens–Johnson-szindróma*), és egy súlyosabb forma, amikor a testfelület több mint 30%-a lehámlik (*toxikus epidermális nekrolízis*),
- tejsavas acidózis (túl nagy mennyiségű tejsav a vérben).

Azonnal forduljon orvoshoz, ha ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli.

Ha mellékhatások jelentkeznek

Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha bármely mellékhatás súlyossá vagy zavaróvá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel.

A kombinált HIV-kezelés más lehetséges mellékhatásai

A Ziagen-t is tartalmazó, kombinált kezelés más betegségek kialakulását is előidézheti a HIV kezelése során.

Fertőzésekre és gyulladásokra utaló tünetek

Korábbi fertőzések fellángolhatnak.

Az előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegek immunrendszere gyenge, és nagyobb valószínűséggel alakulnak ki náluk súlyos fertőzések (opportunisták fertőzések). Amikor ezek a betegek elkezdik a kezelést, lehet, hogy régi, rejtett fertőzéseik fellángolnak, ezért gyulladásra utaló jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer megerősödik, és a szervezet felveszi a harcot ezekkel a fertőzésekkel szemben. A tünetek közé általában a **láz**, valamint az alábbiak némelyike tartozik:

- fejfájás,
- hasi fájdalom,

- nehézlégzés.

Ritkán, ahogyan az immunrendszer megerősödik, megtámadhatja a test saját egészséges szöveteit is (*autoimmun betegségek*). Az autoimmun betegségek tünetei akár több hónappal a HIV-fertőzés elleni gyógyszer szedésének megkezdését követően is kialakulhatnak. Ennek tünetei az alábbiak lehetnek:

- szívdobogásérzés (gyors vagy szabálytalan szívverés) vagy remegés,
- hiperaktivitás (fokozott nyugtalanság és mozgáskényszer),
- a kezekben és a lábakban kezdődő gyengeség, amely a törzs felé terjed.

Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, miközben a Ziagen-t szedi:

Azonnal mondja el kezelőorvosának. A fertőzés kezelésére ne vegyen be egyéb gyógyszert, amíg nem kérte ki orvosa tanácsát.

Csontrendszeri problémái lehetnek

Egyes betegeknél, akik a HIV-re kombinált kezelést kapnak, egy *oszteonekrózis* nevű betegség alakulhat ki. Ez a csontszövet részleges elhalását jelenti, a csontok vérellátásának romlása miatt. A betegeknél akkor alakul ki nagyobb valószínűséggel ez az állapot:

- ha hosszú ideig részesülnek a kombinált kezelésben,
- ha gyulladásgátló gyógyszereket, úgynevezett kortikoszteroidokat is szednek,
- ha alkoholt fogyasztanak,
- ha immunrendszerük nagyon legyengült,
- ha túlsúlyosak.

Az oszteonekrózis tünetei:

- ízületi merevség,
- ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén),
- nehezített mozgás.

Ha ezen tünetek közül bármelyiket tapasztalja:

Mondja el kezelőorvosának.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Ziagen-t tárolni?

A Ziagen gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A belsőleges oldatot a palack felbontása után két hónappal meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Ziagen?

A Ziagen belsőleges oldat hatóanyaga 20 mg abakavir milliliterenként (szulfát formájában).

Egyéb összetevők: szorbit 70% (E420), szacharin-nátrium, nátrium-citrát, vízmentes citromsav, metil-parahidroxibenzoát (E218), propil-parahidroxibenzoát (E216), propilén-glikol (E1520), maltodextrin, tejsav, gliceril-triacetát, mesterséges eper- és banánaroma, tisztított víz, nátrium-hidroxid és/vagy sósav a pH beállításához.

Milyen a Ziagen külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Ziagen belsőleges oldat tiszta vagy sárgás színű, eper/banánízű oldat, amely idővel barna színűvé válhat. A készítmény dobozban elhelyezett, gyermekbiztos zárókupakos fehér polietilén palackban kerül forgalomba. A palack 240 mg oldatot tartalmaz (20 mg abakavir milliliterenként). Egy 10 ml-es adagoló szájfecskendő és egy műanyag csatlakozó feltét is van a csomagolásban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Hollandia

Gyártó: ViiV Healthcare Trading Services UK Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

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

Ελλάδα

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

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

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
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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.