

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ziagen 300 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg abakavīra (*abacavirum*) (sulfāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tabletes).

Abpusēji izliektas, dzeltenas, kapsulas formas tabletes ar dalījuma līniju un gravējumu „GX 623” abās pusēs.

Tableti var sadalīt vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ziagen ir indicēts cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas kombinētai antiretrovīrusu terapijai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Ziagen efektivitāte ir demonstrēta galvenokārt pētījumos, kuros pacienti, kas agrāk nav saņēmuši terapiju, divas reizes dienā saņēma kombinētu terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas sākšanas ar abakavīru visiem ar HIV inficētajiem pacientiem neatkarīgi no rases piederības nepieciešams veikt skrīningu par HLA-B*5701 alēles nēsāšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Abakavīru nedrīkst lietot pacientiem, kuri ir apstiprināti HLA-B*5701 alēles nēsātāji.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ziagen jāizraksta ārstam, kam ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

Ziagen var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

Lai panāktu, ka pacients saņem pilnu devu, vislabāk tablete(s) būtu jānorij nesasmalcinot.

Ziagen ir pieejams arī šķīduma veidā iekšķīgai lietošanai bērniem no trīs mēnešu vecuma, kuri sver mazāk par 14 kg, un tiem pacientiem, kam tabletes nav piemērotas.

Alternatīvi, pacientiem, kas nespēj norīt tabletes, tableti(-es) drīkst arī sasmalcināt un pievienot nelielam daudzumam pusšķidra ēdiena vai šķidrums, kas viss nekavējoties jānorij (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pieaugušie, pusaudži un bērni (ar ķermeņa masu vismaz 25 kg):

Ieteicamā Ziagen deva ir 600 mg dienā. To var nozīmēt kā 300 mg (vienu tableti) divas reizes dienā vai arī kā 600 mg (divas tabletes) vienu reizi dienā (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Bērni (ar ķermeņa masu mazāk kā 25 kg)

Ziagen tablešu devu ieteicams izvēlēties atkarībā no ķermeņa masas.

Bērni ar ķermeņa masu ≥ 20 kg – < 25 kg: ieteicamā deva ir 450 mg dienā. To ir iespējams saņemt, lietojot 150 mg (vienu pusi tabletes) no rīta un 300 mg (vienu veselu tableti) vakarā vai 450 mg (pusotru 300 mg tableti) vienu reizi dienā.

Bērni ar ķermeņa masu 14 kg – < 20 kg: ieteicamā deva ir 300 mg dienā. To ir iespējams saņemt, lietojot 150 mg (vienu pusi tabletes) divreiz dienā vai 300 mg (vienu veselu tableti) vienu reizi dienā.

Bērni līdz triju mēnešu vecumam: klīniskā pieredze bērniem līdz triju mēnešu vecumam ir ierobežota un nav pietiekama, lai ieteiktu specifisku dozēšanas režīmu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kas pāriet no šo zāļu lietošanas divas reizes dienā uz to lietošanu vienu reizi dienā, ieteiktā vienu reizi dienā lietojamā deva (kā aprakstīts iepriekš) jālieto aptuveni 12 stundas pēc pēdējās divreiz dienā lietojamās devas un pēc tam ārstēšana jāturpina ar ieteikto vienu reizi dienā lietojamo devu (kā aprakstīts iepriekš) aptuveni ik pēc 24 stundām. Kad tiek pāriets atpakaļ pie zāļu lietošanas divas reizes dienā, pacientiem ieteiktā divas reizes dienā lietojamā deva jālieto aptuveni 24 stundas pēc pēdējās vienu reizi dienā lietojamās devas.

Īpašas populācijas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru funkciju traucējumiem nav nepieciešama Ziagen devas pielāgošana. Tomēr Ziagen neiesaka lietot pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Abakavīrs tiek metabolizēts galvenokārt aknās. Nav iespējams sniegt galīgās rekomendācijas par dozēšanu pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* rādītājs 5-6). Nav pieejami klīniskie dati par pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, tādēļ abakavīra lietošana nav ieteicama, ja vien tas nav atzīts par nepieciešamu. Ja abakavīrs tiek lietots pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem, ir nepieciešama rūpīga novērošana, iekļaujot abakavīra plazmas koncentrācijas monitorēšanu, ja iespējams (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Pašlaik nav pieejami farmakokinētikas dati par pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret abakavīru vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hipersensitivitātes reakcijas (skatīt arī 4.8. apakšpunktu)

Abakavīra lietošana ir saistīta ar hipersensitivitātes reakciju (HSR) risku (skatīt 4.8. apakšpunktu). HSR izpaužas ar drudzi un/vai izsitumiem kopā ar citiem simptomiem, kas liecina par daudzu orgānu bojājumu. Abakavīra lietošanas gadījumā novērotas HSR, kas reizēm apdraudējušas dzīvību un retos gadījumos, ja nav veikta atbilstoša terapija, beigušās letāli.

Liels abakavīra HSR risks ir pacientiem, kam pierādīta HLA-B*5701 alēles klātbūtne. Pacientiem, kuri nav šīs alēles nēsātāji, par abakavīra HSR ziņots retāk.

Tāpēc jāievēro turpmāk norādītais:

- pirms terapijas sākšanas vienmēr jādokumentē HLA-B*5701 statuss;
- Ziagen lietošanu nekādā gadījumā nedrīkst uzsākt pacientiem ar pozitīvu HLA-B*5701 atradi, kā arī pacientiem ar negatīvu HLA-B*5701 atradi, kuriem iepriekš pēc abakavīru saturošu zāļu (piemēram, Kivexa, Trizivir, Triumeq) lietošanas bijušas aizdomas par abakavīra HSR; ja rodas aizdomas par HSR, **Ziagen lietošana nekavējoties jāpārtrauc**, arī pacientiem bez HLA-B*5701 alēles. Aizkavēta Ziagen lietošanas pārtraukšana, ja radusies paaugstināta jutība, var izraisīt dzīvībai bīstamu reakciju;
- ja iespējamas HSR dēļ pārtraukta ārstēšana ar Ziagen, **nekad nedrīkst atsākt Ziagen vai jebkādu citu abakavīru saturošu zāļu** (piemēram, Kivexa, Trizivir, Triumeq) **lietošanu**;
- abakavīru saturošu zāļu lietošanas atsākšana pēc iespējamās abakavīra HSR var izraisīt simptomu drīzu atkārtēšanos dažu stundu laikā. Atkārtotā epizode parasti ir smagāka par sākotnējo un var izpausties ar dzīvībai bīstamu hipotensiju un nāves iestāšanos;
- lai izvairītos no abakavīra lietošanas atsākšanas, pacientiem, kuriem bijusi HSR, jānorāda iznīcināt atlikušās Ziagen tabletes.

Abakavīra HSR klīniskais apraksts

Abakavīra HSR labi aprakstītas klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā. Simptomi parasti parādās pirmo sešu nedēļu laikā (laika mediāna līdz simptomu sākumam ir 11 dienas) pēc abakavīra lietošanas sākšanas, **taču šīs reakcijas terapijas laikā var rasties jebkurā brīdī.**

Gandrīz visas abakavīra HSR ietver drudzi un/vai izsitumus. Citas pazīmes un simptomi, kas novēroti abakavīra HSR gadījumā, arī elpceļu un kuņģa un zarnu trakta simptomi, sīkāk aprakstīti 4.8. apakšpunktā (“Atsevišķu blakusparādību apraksts”). Svarīgi, ka šo simptomu dēļ **iespējams HSR vietā kļūdaini diagnosticēt elpceļu slimību (pneimoniju, bronhītu, faringītu) vai gastroenterītu.**

Simptomi, kas saistīti ar HSR, pastiprinās, turpinot ārstēšanu, un var apdraudēt pacienta dzīvību. Šie simptomi parasti izzūd, pārtraucot abakavīra lietošanu.

Retos gadījumos pacientiem, kuri pārtraukuši abakavīra lietošanu ar HSR simptomiem nesaistītu iemeslu dēļ, dažu stundu laikā pēc abakavīra terapijas atsākšanas radušās arī dzīvībai bīstamas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktā “Atsevišķu blakusparādību apraksts”). Abakavīra lietošanas atsākšana šādiem pacientiem jāveic apstākļos, kur nekavējoties pieejama medicīniska palīdzība.

Mitohondriju disfunkcija pēc iedarbības *in utero*

Nukleozīdu un nukleotīdu analogi var ietekmēt mitohondriju funkciju dažādā pakāpē, bet visizteiktākā ietekme ir vērojama, lietojot stavudīnu, didanozīnu un zidovudīnu. Ir ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV negatīviem zīdaiņiem, kas *in utero* un/vai postnatāli ir bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai; tas galvenokārt attiecas uz ārstēšanu ar terapijas shēmām, kas satur zidovudīnu. Galvenās nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņots, ir hematoloģiski traucējumi (anēmija, neitropēnija) un metabolisma traucējumi (hiperlaktatēmija, hiperlipazēmija). Šīs nevēlamās blakusparādības bieži ir bijušas pārejošas. Reti ir ziņots par vēlīniem neiroloģiskiem traucējumiem (hipertonusu, krampjiem, izmainītu uzvedību). Pašlaik nav zināms, vai šādi neiroloģiskie traucējumi ir pārejoši vai paliekoši. Šīs atrades jāizvērtē katram bērnam, kas *in utero* bijis pakļauts nukleozīdu un nukleotīdu analogu iedarbībai un kam novēro smagas un nezināmas etioloģijas klīniskās atrades, īpaši neiroloģiskās atrades. Šīs atrades neietekmē aktuālās nacionālās rekomendācijas par antiretrovīrusu terapijas lietošanu grūtniecēm, lai novērstu HIV vertikālo transmisiju.

Kermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Antiretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Informāciju par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs skatīt oficiālās HIV ārstēšanas vadlīnijās. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Pankreatīts

Ir bijuši ziņojumi par pankreatītu, bet tā cēloniskā sakarība ar abakavīra terapiju nav skaidra.

Terapija ar trīs nukleozīdu kombināciju

Pacientiem ar augstu vīrusa slodzi (> 100 000 kopijām/ml) trīs zāļu - abakavīra, lamivudīna un zidovudīna - kombinācijas izvēle īpaši jāapsver (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ir ziņojumi par lielu virusoloģiskās neveiksmes gadījumu skaitu un agrīnu rezistences attīstību, lietojot abakavīru kombinācijā ar tenofovīra dizoproksila fumarātu un lamivudīnu vienu reizi dienā.

Aknu slimība

Ziagen drošums un efektivitāte pacientiem ar nopietniem aknu darbības traucējumiem nav zināma. Ziagen lietošana nav ieteicama pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kam jau pirms terapijas ir aknu disfunkcija, tai skaitā hronisks aktīvs hepatīts, kombinētas antiretrovīrusu terapijas laikā biežāk rodas aknu funkciju patoloģija, un šādi pacienti ir jānovēro atbilstoši parastajai praksei. Ja šādiem pacientiem rodas pazīmes, kas liecina par aknu slimības pastiprināšanos, jāapsver terapijas pārtraukšana uz laiku vai izbeigšana.

Pacienti ar vienlaicīgu hronisku B vai C hepatīta vīrusinfekciju

Pacientiem ar hronisku B vai C hepatītu, kurus ārstē ar kombinētu antiretrovīrusu terapiju, ir palielināts smagu un iespējami fatālu ar aknām saistītu nevēlamu blakuspārādību risks. Ja vienlaikus tiek veikta B vai C hepatīta pretvīrusu terapija, skatīt arī attiecīgo produktu zāļu aprakstu.

Nieru slimība

Ziagen nedrīkst nozīmēt pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

Ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskiem vai reziduāliem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var izraisīt smagus klīniskus stāvokļus vai simptomu saasināšanos. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai perēkļveida mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis carinii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana. Imūnsistēmas reaktivācijas gadījumā ziņots arī par autoimūniem

traucējumiem (piemēram, par Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), taču ziņotais traucējumu parādīšanās laiks ir dažāds, un šie traucējumi var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas.

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši CART, lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Oportūnistiskās infekcijas

Pacientiem, kas saņem Ziagen vai kādu citu antiretrovīrusu terapijas veidu, var turpināties oportūnistisko infekciju attīstība un citas HIV infekcijas komplikācijas. Tādēļ pacientiem ir jāpaliek ar HIV saistīto slimību ārstēšanā pieredzējuša ārsta ciešā uzraudzībā.

Kardiovaskulāri notikumi

Lai gan abakavīra klīniskajos un novērošanas pētījumos iegūtie rezultāti ir pretrunīgi, vairāku pētījumu rezultāti liecina, ka ar abakavīru ārstētajiem pacientiem ir lielāks kardiovaskulāru notikumu (īpaši miokarda infarkta) risks. Tādēļ, kad tiek parakstīts Ziagen, ir jāveic nepieciešamās darbības, lai maksimāli mazinātu visus modificējamus riska faktorus (piemēram, smēķēšanu, hipertensiju un hiperlipidēmiju).

Turklāt tad, kad tiek ārstēti pacienti ar lielu kardiovaskulāru risku, jāapsver nepieciešamība abakavīru ietverošas shēmas vietā izmantot citas ārstēšanas iespējas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ar P450 starpniecību noritošas medikamentu mijiedarbības iespēja ar abakavīru ir neliela. Pētījumi *in vitro* liecina, ka abakavīram piemīt citohroma P₄₅₀ 1A1 (CYP1A1) inhibīcijas potenciāls. P450 nav galvenā loma abakavīra metabolismā, un abakavīram ir ierobežots CYP 3A4 mediētā metabolisma inhibīcijas potenciāls. Ir pierādīts, ka *in vitro* abakavīrs klīniski nozīmīgās koncentrācijās neinhībē enzīmus CYP2C9 vai CYP2D6. Klīniskajos pētījumos nav novērota aknu metabolisma indukcija. Tādēļ mijiedarbības iespēja ar proteāžu inhibitoriem ar antiretrovīrālu iedarbību un citiem medikamentiem, ko metabolizē svarīgākie P450 enzīmi, ir neliela. Pētījumi ir pierādījuši, ka nav klīniski nozīmīgas mijiedarbības starp abakavīru, zidovudīnu un lamivudīnu. Spēcīgi enzīmu induktori, piemēram, rifampicīns, fenobarbitāls un fenitoīns, iedarbojoties uz UDP-glukuroniltransferāzēm, var nedaudz samazināt abakavīra koncentrāciju plazmā.

Etanols: abakavīra metabolismu ietekmē vienlaicīga etilspirta lietošana, kas izraisa abakavīra AUC pieaugumu par apmēram 41%. Šos datus neuzskata par klīniski nozīmīgiem. Abakavīram nav ietekmes uz etanola metabolismu.

Metadons: farmakokinētikas pētījumā vienlaicīga 600 mg abakavīra ievadīšana divas reizes dienā un metadona lietošana izraisīja abakavīra C_{max} samazināšanos par 35% un t_{max} kavēšanos par vienu stundu, bet AUC palika neizmainīts. Šīs izmaiņas abakavīra farmakokinētikā netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Šajā pētījumā abakavīrs palielināja metadona vidējo sistēmisko klīrensu par 22%. Tādējādi nevar izslēgt medikamentu metabolizējošo enzīmu indukciju. Pacienti, kas tiek ārstēti ar metadonu un abakavīru, ir jānovēro, lai noteiktu, vai nesākas atcelšanas simptomi, kas norāda uz pārāk zemas devas lietošanu, jo atsevišķos gadījumos var būt nepieciešams mainīt metadona devu.

Retinoīdi: retinoīdi tiek izvadīti no organisma ar alkohola dehidrogenāzes palīdzību. Mijiedarbība ar abakavīru ir iespējama, taču tā nav pētīta.

Riociguats: *in vitro* abakavīrs inhibē CYP1A1. Pacientiem ar HIV, kuri saņēma abakavīra/

dolutegravīra/ lamivudīna kombināciju (600 mg/50 mg/300 mg vienreiz dienā), vienlaicīga vienas riociguata devas (0,5 mg) lietošana izraisīja aptuveni trīs reizes lielāku riociguata $AUC_{(0-\infty)}$ nekā veselām personām vēsturiski novērotais riociguata $AUC_{(0-\infty)}$. Var būt nepieciešama riociguata devas samazināšana. Papildu informāciju skatīt riociguata zāļu aprakstā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pieņemot lēmumu par antiretrovīrusu līdzekļu lietošanu grūtniecēm HIV infekcijas ārstēšanai, kā arī lai mazinātu HIV vertikālās transmisijas risku jaundzimušajam, vienmēr ir jāņem vērā gan dzīvnieku pētījumu dati, gan klīniskā pieredze ar sievietēm grūtniecības periodā.

Pētījumos ar dzīvniekiem novērota toksiska ietekme uz embriju un augļa attīstību žurkām, bet ne trušiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dzīvnieku modeļos abakavīram konstatēta kancerogenitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šo datu klīniskā nozīme cilvēkiem nav zināma. Ir pierādīts, ka abakavīrs un/vai tā metabolīti izkļūst caur placentāro barjeru cilvēkiem.

Dati par grūtniecēm (vairāk nekā 800 grūtniecības iznākumi pēc zāļu lietošanas pirmajā trimestrī un vairāk nekā 1000 iznākumi pēc zāļu lietošanas otrajā un trešajā trimestrī) neliecina par abakavīra malformatīvu vai fetoneonātālu toksicitāti. Pamatojoties uz šiem datiem, malformāciju rašanās risks cilvēkiem ir maz ticams.

Mitohondriju disfunkcija

In vitro un *in vivo* ir pierādīts, ka nukleozīdu un nukleotīdu analogi izraisa dažādas pakāpes mitohondriju bojājumus. Ir bijuši ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV-negatīviem zīdaiņiem, kuri *in utero* un/vai postnatāli ir bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Abakavīrs un tā metabolīti izdalās žurku mātišu pienā. Abakavīrs izdalās arī mātes pienā cilvēkiem. Dati par abakavīra drošumu, lietojot bērniem līdz trīs mēnešu vecumam, nav pieejami. Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnus ar krūti, lai izvairītos no HIV transmisijas.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka abakavīrs neietekmē fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, nav veikti.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Daudzu ziņoto blakusparādību gadījumā nav skaidrs, vai tās ir saistītas ar Ziagen, ar HIV infekcijas ārstēšanā lietoto plašo medikamentu klāstu vai tās ir slimības rezultāts.

Daudzas no tālāk uzskaitītajām blakusparādībām (slikta dūša, vemšana, caureja, drudzis, letargija, izsitumi) bieži rodas pacientiem ar abakavīra hipersensitivitāti. Tādēļ pacienti ar jebkuru no šiem simptomiem rūpīgi jāizvērtē attiecībā uz hipersensitivitātes reakcijas iespēju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ļoti reti ir ziņots par *erythema multiforme*, Stīvensa-Džonsona sindromu vai toksisku epidermas nekrolīzi, kuru gadījumā nevarēja pilnīgi izslēgt abakavīra hipersensitivitāti. Šādos gadījumos abakavīru saturošu zāļu lietošana jāpārtrauc pavisam.

Lielākajā daļā gadījumu blakusparādības nav ierobežojušas terapiju. To sastopamība tiek definēta kā: ļoti bieži (>1/10), bieži (>1/100 līdz <1/10), retāk (>1/1000 līdz <1/100), reti (>1/10000 līdz <1/1000) ļoti reti (<1/10000).

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Bieži: anoreksija

Ļoti reti: laktacidoze

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: galvassāpes

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

Bieži: slikta dūša, vemšana, caureja

Reti: pankreatīts

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: izsitumi (bez sistēmiskiem simptomiem)

Ļoti reti: *Erythema multiforme*, Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: drudzis, letarģija, nogurums

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Hipersensitivitātes reakcijas pret abakavīru

Turpmāk norādītas HSR pazīmes un simptomi. Tie atklāti vai nu klīniskos pētījumos, vai pēcreģistrācijas perioda laikā. Simptomi, par kuriem ziņots **vismaz 10% pacientu** ar hipersensitivitātes reakciju, atzīmēti trekņrakstā.

Gandrīz visiem pacientiem, kuriem rodas hipersensitivitātes reakcijas, sindroma sastāvdaļa ir drudzis un/vai izsitumi (parasti makulopapulozi vai urtikāri), tomēr ir bijušas arī reakcijas bez izsitumiem vai drudža. Citi galvenie simptomi ir kuņģa un zarnu trakta, elpošanas vai vispārēji simptomi, piemēram, letarģija un savārgums.

<i>Āda</i>	Izsitumi (parasti makulopapulozi vai nātrene)
<i>Kuņģa un zarnu trakts</i>	Slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā, čūlu veidošanās mutes dobumā
<i>Elpceļi</i>	Aprūtināta elpošana, klepus , kakla sāpes, pieaugušo respiratorā distresa sindroms, elpošanas mazspēja
<i>Dažādi</i>	Drudzis, letarģija, savārgums , tūska, limfadenopātija, hipotensija, konjunktivīts, anafilakse
<i>Neiroloģija/Psihiatrija</i>	Galvassāpes , parestēzijas
<i>Hematoloģija</i>	Limfopēnija
<i>Aknas/aizkuņģa dziedzeris</i>	Paaugstināti aknu funkcionālo testu rādītāju rezultāti , hepatīts, aknu mazspēja
<i>Skeleta, muskuļu sistēma</i>	Mialģija , retos gadījumos miolīze, artralģija, kreatinīna fosfokināzes līmeņa paaugstināšanās
<i>Uroloģija</i>	Paaugstināts kreatinīna līmenis, nieru mazspēja

Ja ārstēšana tiek turpināta, ar šo HSR saistītie simptomi pastiprinās un var apdraudēt dzīvību, un retos gadījumos izraisīt nāvi.

Abakavīru saturošu zāļu lietošanas atsākšana pēc abakavīra HSR izraisa simptomu drīzu atkārtosanos dažu stundu laikā. Atkārtotā HSR epizode parasti ir smagāka par sākotnējo un var izpausties ar dzīvībai bīstamu hipotensiju un nāves iestāšanos. Līdzīgas reakcijas pēc abakavīra lietošanas atsākšanas retos gadījumos radušās arī pacientiem, kuriem pirms abakavīra lietošanas pārtraukšanas bija tikai viens no galvenajiem hipersensitivitātes simptomiem (skatīt iepriekš), un ļoti retos gadījumos tās novērotas arī pacientiem, kas atsākuši terapiju, ja iepriekš HSR simptomu nav bijis (t. i., pacientiem, kuriem iepriekš bijusi šķietami laba abakavīra panesamība).

Vielmaiņas raksturlielumi

Antiretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

Ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskiem vai reziduāliem oportūniskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Imūnsistēmas reaktivācijas gadījumā ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, par Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), taču ziņotais traucējumu parādīšanās laiks ir dažāds, un tie var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Osteonekroze

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai CART ietekmei. Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Laboratorisko bioķīmisko izmeklējumu rezultātu izmaiņas

Kontrolētos klīniskajos pētījumos izmaiņas laboratoriskajos rādītājos, kas saistītas ar Ziagen, bija retas, bez atšķirībām sastopamības biežumā starp pacientiem, ko ārstēja ar Ziagen, un kontrolgrupām.

Pediatrikā populācija

1206 ar HIV inficēti 3 mēnešus līdz 17 gadus veci bērni tika iekļauti pētījumā ARROW (COL105677). No šiem bērniem 669 vienu vai divas reizes dienā saņēma abakavīru un lamivudīnu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Bērniem pēc zāļu lietošanas vienu vai divas reizes dienā netika novērotas ar drošumu saistītas papildu problēmas, salīdzinot ar pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos pacientiem ir lietotas Ziagen vienreizējas devas līdz pat 1200 mg un dienas devas līdz pat 1800 mg. Netika ziņots par citām blakusparādībām kā tām, par kurām ziņots arī lietojot parastās devas. Lielāku devu ietekme nav zināma. Pārdozēšanas gadījumā jānovēro, vai pacientam neparādās toksicitātes pazīmes (skatīt 4.8. apakšpunktu) un pēc nepieciešamības jānodrošina standarta balstterapija. Nav zināms, vai abakavīru var izvadīt ar peritoneālās dialīzes vai hemodialīzes palīdzību

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori, ATĶ kods: J05AF06.

Darbības mehānisms

Abakavīrs ir nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NRTI). Tas ir spēcīgs, selektīvs HIV-1 un HIV-2 inhibitors. Abakavīrs intracelulāri metabolizējas par aktīvo formu - karbovīra 5'-trifosfātu (TP). *In vitro* pētījumi ir pierādījuši, ka tā darbības mehānisms attiecībā uz HIV ir reversās transkriptāzes enzīma inhibīcija, kas izraisa ķēdes termināciju un vīrusa replikācijas cikla pārtraukšanu. Lietojot abakavīru kombinācijās ar nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI) didanozīnu, emtricitabīnu, lamivudīnu, stavudīnu, tenofovīru vai zidovudīnu, nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru (NNRTI) nevirapīnu vai proteāzes inhibitoru (PI) amprenavīru, abakavīra pretvīrusu aktivitāte šūnu kultūrās netika antagonizēta.

Rezistence

In vitro rezistence

In vitro ir selektēti HIV-1 izolāti, kas ir rezistenti pret abakavīru un saistīti ar specifiskām genotipiskām izmaiņām reversās transkriptāzes (RT) kodona reģionā (kodoni M184V, K65R, L74V un Y115F). Vīrusa rezistence pret abakavīru *in vitro* rodas relatīvi lēni, tam nepieciešamas daudzas mutācijas, lai sasniegtu klīniski nozīmīgu EC₅₀ palielināšanos, salīdzinot ar nemutant vīrusu.

In vivo rezistence (terapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem)

Izolāti vairumam pacientu, kam pivotālos klīniskos pētījumos, lietojot abakavīru saturošu shēmu, neradās viroloģiska atbildreakcija, pierādīja vai nu ar NRTI nesaistītas pārmaiņas no sākumstāvokļa (45%), vai arī tikai M184V vai M184I selekciju (45%). Kopumā M184V vai M184I selekcijas biežums bija liels (54%), un L74V (5%), K65R (1%) un Y115F (1%) selekcija bija retāka. Tika atklāts, ka zidovudīna iekļaušana shēmā mazināja L74V un K65R selekcijas biežumu abakavīra klātbūtnē (ar zidovudīnu: 0/40, bez zidovudīna: 15/192, 8%).

Terapija	Abakavīrs + Combivir ¹	Abakavīrs + lamivudīns + NNRTI	Abakavīrs + lamivudīns + PI (vai PI/ritonavīrs)	Kopā
Personu skaits	282	1094	909	2285
Viroloģiskas ārstēšanas neveiksmju skaits	43	90	158	291
Genotipu skaits terapijas laikā	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 ³	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir ir lamivudīna un zidovudīna fiksētu devu kombinācija.

2. Ietver trīs neviroloģiskas ārstēšanas neveiksmes un četras neapstiprinātas viroloģiskas ārstēšanas neveiksmes.

3. Pacientu skaits ar ≥1 timidīna analogā mutāciju (TAM).

TAM var tikt konstatētas, lietojot timidīna analogus kopā ar abakavīru. Vienā metaanalīzē par sešiem klīniskiem pētījumiem TAM netika atrastas, lietojot shēmas, kas saturēja abakavīru bez zidovudīna (0/127), bet tika atrastas, lietojot shēmas, kas saturēja abakavīru un timidīna analogu zidovudīnu (22/86, 26%).

In vivo rezistence (pacienti, kas iepriekš saņēmuši terapiju)

Klīniski nozīmīga jutības mazināšanās pret abakavīru novērota klīniskos izolātos, kas iegūti no pacientiem ar nekontrolētu vīrusa replikāciju, kas iepriekš ārstēti ar citiem nukleozīdu inhibitoriem un ir rezistenti pret tiem. Metaanalīzēs par pieciem klīniskiem pētījumiem, kuros terapijas pastiprināšanai tika pievienots abakavīrs, no 166 personām 123 (74%) bija M184V/I, 50 (30%) bija T215Y/F, 45 (27%) bija M41L, 30 (18%) bija K70R un 25 (15%) bija D67N. K65R neradās un L74V un Y115F bija retāk sastopami ($\leq 3\%$). Paredzamās genotipa vērtības loģistiskās regresijas modelēšana (kas pielāgota HIV-1RNS [vRNS] līmenim plazmā sākumstāvoklī, CD4+ šūnu skaitam, iepriekšējo pretretrovīrusu terapiju skaitam un ilgumam) pierādīja, ka 3 vai vairāk ar NRTI rezistenci saistītas mutācijas bija saistītas ar mazinātu atbildreakciju 4. nedēļā ($p=0,015$) vai 4 vai vairāk mutācijām 24. nedēļā (mediāna) ($p\leq 0,012$). Turklāt 69. insercijas komplekss vai Q151M mutācija, ko parasti konstatē kombinācijā ar A62V, V75I, F77L un F116Y, izraisa augstu rezistences līmeni pret abakavīru.

Reversās transkriptāzes mutācija sākumstāvoklī	4. nedēļa (n = 166)		
	n	vRNS pārmaiņas mediāna (log ₁₀ c/ml)	Procenti, kam ir <400 kopijas/ml vRNS
Nav	15	-0,96	40%
Tikai M184V	75	-0,74	64%
Jebkura viena NRTI mutācija	82	-0,72	65%
Jebkuras divas ar NRTI saistītas mutācijas	22	-0,82	32%
Jebkuras trīs ar NRTI saistītas mutācijas	19	-0,30	5%
Četras vai vairāk ar NRTI saistītas mutācijas	28	-0,07	11%

Fenotipiska rezistence un krusteniska rezistence

Lai rastos fenotipiska rezistence pret abakavīru, nepieciešama M184V klātbūtne kopā ar vismaz vēl vienu citu abakavīra selektētu mutāciju vai M184V klātbūtne kopā ar multiplām TAM. Fenotipiska krusteniska rezistence pret citiem NRTI, ja ir tikai M184V vai M184I mutācija, nav liela. Zidovudīnam, didanozīnam, stavudīnam un tenofovīram saglabājas pretretrovīrusu aktivitāte pret šādiem HIV-1 variantiem. Tomēr M184V klātbūtne kopā ar K65R izraisa krusteniskās rezistences pieaugumu starp abakavīru, tenofovīru, didanozīnu un lamivudīnu, un M184V klātbūtne kopā ar L74V izraisa krusteniskās rezistences pieaugumu starp abakavīru, didanozīnu un lamivudīnu. M184V klātbūtne kopā ar Y115F izraisa krusteniskās rezistences pieaugumu starp abakavīru un lamivudīnu. Lai pareizi lietotu abakavīru, var izmantot pašlaik ieteiktos rezistences algoritmus.

Krusteniskā rezistence starp abakavīru un citu grupu pretretrovīrusu līdzekļiem (piemēram, proteāžu inhibitoriem (PI) vai nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NNRTI)) ir maz ticama.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ziagen lietošanas priekšrocības galvenokārt noteiktas, pamatojoties uz pētījumiem, kuros terapiju iepriekš nesaņēmuši pieaugušie saņēmuši Ziagen 300 mg divas reizes dienā kombinācijā ar zidovudīnu un lamivudīnu

Lietošana divas reizes dienā (300 mg):

- *Pieauguši pacienti, kas iepriekš nav saņēmuši antiretrovīrusu terapiju*

Klīniskajos pētījumos pieaugušajiem, kuri tika ārstēti ar abakavīru kombinācijā ar lamivudīnu un zidovudīnu, pacientu īpatsvars ar nenosakāmu vīrusu slodzi (<400 kopijām/ml) un attiecīgu CD4 šūnu skaita pieaugumu bija aptuveni 70% (ārstēt paredzēto pacientu analīze (*intention to treat analysis-ITT*) pēc 48 nedēļām).

Vienā randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pieaugušajiem tika salīdzināta abakavīra, lamivudīna un zidovudīna kombinācija ar indinavīra, lamivudīna un zidovudīna kombināciju. Sakarā ar augsto priekšlaicīgas pārtraukšanas īpatsvaru (līdz 48. nedēļai randomizēto terapiju pārtrauca 42% pacientu) nav iespējams sniegt noteiktus secinājumus par šo terapijas shēmu ekvivalenci 48. nedēļā. Kaut arī abakavīru un indinavīru saturošajām shēmām bija līdzīgs antivīrusu efekts attiecībā uz pacientu īpatsvaru ar nenosakāmu vīrusu slodzi (≤ 400 kopijām/ml; ņemot vērā datus par visiem attiecīgās grupas ārstēt paredzētajiem pacientiem (*ITT*) abakavīra un indinavīra kombinācijām bija attiecīgi 47% pret 49%, ņemot vērā tikai tos pacientus, kas sekmīgi pabeidza pētījumu (*treated analysis (AT)*) attiecīgi 86% pret 94%), indinavīra kombinācijas rezultāti bija labāki, īpaši attiecībā uz pacientiem ar augstu vīrusu slodzi (sākotnēji >100 000 kopijām/ml: *ITT* abakavīram un indinavīram attiecīgi 46% pret 55%, *AT* attiecīgi 84% pret 93%).

Daudzcentru, dubultmaskētā, kontrolētā pētījumā (CNA30024) 654 ar HIV inficēti pacienti, kuri iepriekš nebija saņēmuši antiretrovīrusu terapiju, tika randomizēti saņemt vai nu abakavīru 300 mg divas reizes dienā vai zidovudīnu 300 mg divas reizes dienā, abus kombinācijā ar lamivudīnu 150 mg divas reizes dienā un efavirenzu 600 mg vienu reizi dienā. Dubultmaskētās ārstēšanas ilgums bija vismaz 48 nedēļas. Ārstēt paredzētajā populācijā (*intent to treat-ITT*) 70% pacientu abakavīra grupā salīdzinot ar 69% pacientu zidovudīna grupā, sasniedza plazmas HIV-1 RNS virusoloģisko atbildi < 50 kopijas/ml 48. nedēļā. (terapijas atšķirības novērtējums: 0,8, 95% TI- 6,3, 7,9). Analizējot ārstēto pacientu datus, atšķirība starp abām terapijas grupām bija vairāk pamanāma (88% pacientu abakavīra grupā salīdzinot ar 95% pacientu zidovudīna grupā). (Terapijas atšķirības novērtējums: -6,8, 95% TI- 11,8, -1,7). Tomēr abi rezultāti ir salīdzināmi un secinājums ir, ka neviena no metodēm nav pārāka par otru.

ACTG5095 bija randomizēts (1:1:1), dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums, kas tika veikts ar 1147 ar HIV-1 inficētiem un ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš neārstētiem pieaugušajiem, salīdzinot 3 ārstēšanas shēmas: zidovudīns (ZDV), lamivudīns (3TC), abakavīrs (ABC), efavirenzs (EFV), salīdzinot ar ZDV/3TC/EFV un ar ZDV/3TC/ABC. Pēc 32 nedēļu ilgas (mediāna) novērošanas trīskārša terapija ar trīs nukleozīdiem ZDV/3TC/ABC izrādījās viroloģiski vājāka, salīdzinot ar divām pārējām grupām. Neatkarīgi no sākotnējās vīrusu slodzes (< vai > 100 000 kopijas/ml) 26% pacientu ZDV/3TC/ABC grupā, 16% ZDV/3TC/EFV grupā un 13% 4 zāļu grupā terapija tika novērtēta kā viroloģiska neveiksme (HIV RNS >200 kopijas/ml). Pēc 48 nedēļām pacientu daudzums ar HIV RNS <50 kopijas/ml bija 63%, 80% un 86% attiecīgi ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV un ZDV/3TC/ABC/EFV grupās. Pētījuma datu drošības uzraudzības padome (*Data Safety Monitoring Board*) šai laikā pārtrauca ZDV/3TC/ABC grupas ārstēšanu, jo tajā bija lielāks daudzums pacientu ar viroloģisku neveiksmi. Atlikušās grupas turpināja pētījumu maskētā veidā. Pēc 144 nedēļu ilgas (mediāna) novērošanas 25% pacientiem ZDV/3TC/ABC/EFV grupā un 26% ZDV/3TC/EFV grupā terapija tika novērtēta kā viroloģiska neveiksme. Nebija nozīmīgas atšķirības pirmās viroloģiskās neveiksmes rašanās ātrumā ($p=0,73$, *log-rank* tests) starp 2 grupām. Šai pētījumā ABC pievienošana ZDV/3TC/EFV efektivitāti nozīmīgi neuzlaboja.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Viroloģiska neveiksme (HIV RNS >200 kopijas/ml)	32 nedēļas	26%	16%	13%
	144 nedēļas	-	26%	25%
Viroloģiska veiksmē (48 nedēļas HIV RNS < 50 kopijas/ml)		63%	80%	86%

- *Pieaugušie, kas iepriekš ir saņēmuši terapiju*

Pieaugušajiem, kas ir saņēmuši mērenu antiretrovīrusu terapiju, abakavīra pievienošana antiretrovīrusu terapijas kombinācijai nedaudz samazināja vīrusu slodzi (izmaiņu mediāna bija 0,44 log₁₀ kopijas/ml 16 nedēļās).

Pacientiem, kas iepriekš ir saņēmuši intensīvu NRTI terapiju, abakavīra efektivitāte ir ļoti zema. Ieguvums no jaunās kombinācijas lietošanas būs atkarīgs no iepriekšējās terapijas veida un ilguma, kura var būt izvēlēta HIV-1 variantiem ar krustisko rezistenci pret abakavīru.

Lietošana vienu reizi dienā (600 mg):

- *Pieaugušie, kas iepriekš nav saņēmuši antiretrovīrusu terapiju*

Abakavīra lietošanu vienu reizi dienā pamato 48 nedēļas ilgs, daudzcentru, dubultmaskēts, kontrolēts pētījums (CNA30021) par 770 ar HIV-inficētiem, antiretrovīrusu terapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem. Tie bija primāri asimptomātiski ar HIV inficēti pacienti - A stadija pēc Slimību kontroles un profilakses centra (CDC) iedalījuma. Pacienti tika randomizēti saņemt vai nu 600 mg abakavīra vienu reizi dienā vai 300 mg divas reizes dienā, kombinācijā ar efavirenzu un lamivudīnu vienu reizi dienā. Abām terapijas shēmām novēroja līdzīgu (ne sliktāku) klīnisko efektu (terapijas atšķirības novērtējums -1,7; 95% TI -8,4; 4,9). No šiem rezultātiem var secināt, ka ar 95% ticamību patiesā atšķirība ir mazāka par 8,4% par labu lietošanai divas reizes dienā. Šī iespējamā atšķirība ir pietiekami maza, lai izdarītu vispārējus secinājumus par to, ka abakavīra lietošana vienu reizi dienā ir līdzvērtīgalietošanai divas reizes dienā.

Abās terapijas grupās novēroja līdzvērtīgu zemu vispārējo neveiksmīgas virusoloģiskās ārstēšanas incidenci (vīrusa slodze > 50 kopijām/ml), attiecīgi 10% lietojot vienu reizi dienā un 8% lietojot divas reizes dienā. Nelielam skaitam pacientu, kam tika veikta genotipiskā izmeklēšana, novēroja tendenci uz lielāku skaitu ar NRTI saistītām mutācijām pacientu grupā, kura lietoja abakavīru vienu reizi dienā, salīdzinot ar grupu, kura lietoja abakavīru divas reizes dienā. Pamatojoties uz šī pētījuma datiem, nevar izdarīt konkrētus secinājumus, jo datu daudzums ir nepietiekams. Ilgtermiņa dati par abakavīra lietošanu vienu reizi dienā (ilgāk kā 48 nedēļas) pagaidām ir ierobežoti.

- *Pieaugušie, kas iepriekš ir saņēmuši terapiju*

Pētījumā CAL30001 182 pacienti, kuru iepriekšējā virusoloģiskā ārstēšana bija neveiksmīga, tika randomizēti un saņēma vai nu abakavīra/lamivudīna fiksētu devu kombināciju vienu reizi dienā vai abakavīru 300 mg divas reizes dienā ar lamivudīnu 300 mg vienu reizi dienā, abus kombinācijā ar tenofoviru un PI vai NNRTI 48 nedēļas ilgi. Rezultāti parādīja, ka, pamatojoties uz līdzīgu HIV-1 RNS līmeņa samazināšanos, nosakot to kā vidējais laukums zem līknes mīnus sākotnējais līmenis (AAUCMB, attiecīgi -1,65 log₁₀ kopijas/ml pret -1,83 log₁₀ kopijām/ml, 95% TI -0,13, 0,38), fiksētas devas kombinācijas grupā nebija sliktāki kā grupai, kura abakavīru saņēma divas reizes dienā. Pacientu proporcijas ar HIV-1 RNS <50 kopijām/ml (50% pret 47%) un <400 kopijām/ml (54% pret 57%) arī bija līdzīgas abās grupās (visiem attiecīgās grupas pacientiem). Tomēr, tā kā iekļauti bija tikai pacienti ar vidēju pieredzi antiretrovīrusu terapijas saņemšanā ar nelīdzsvarotu sākotnējo vīrusa slodzi abās grupās, šie rezultāti jāinterpretē uzmanīgi.

Pētījumā ESS30008 260 pacienti ar vīrusa supresiju pēc pirmās izvēles terapijā saņemto abakavīru 300 mg un lamivudīnu 150 mg, abus divas reizes dienā un PI vai NNRTI, tika randomizēti turpināt saņemt to pašu vai abakavīra/lamivudīna fiksētas devas kombināciju ar PI vai NNRTI 48 nedēļas ilgi. Rezultāti liecināja, ka fiksētas devas kombinācijas grupā ir līdzīgi rezultāti (ne sliktāki), salīdzinot ar abakavīra un lamivudīna grupu, pamatojoties uz pacientu ar HIV-1 RNS < 50 kopijām/ml proporciju (attiecīgi 90% un 85%, 95% TI -2,7, 13,5).

Papildu informācija

Ziagen drošums un efektivitāte dažādās vairāku zāļu kombinācijas shēmās joprojām nav pilnībā izvērtēta (īpaši attiecībā uz kombinācijām ar nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NNRTI)).

Abakavīrs penetrē cerebrospinālajā šķidrumā (CSŠ) (skatīt 5.2. apakšpunktu), un ir pierādīts, ka tas samazina HIV-1 RNS līmeni tajā. Tomēr nav novērota tā ietekme uz neiropsiholoģisko stāvokli, ievadot to pacientiem ar AIDS *dementia complex*.

Pediātriskā populācija

Randomizētā, kontrolētā, daudzcentru pētījumā ar HIV inficētiem pediātriskiem pacientiem randomizēti tika salīdzinātas shēmas, kad lamivudīns un abakavīrs tiek lietots vienu vai divas reizes dienā. Pētījumā ARROW (COL105677) tika iekļauti 1206 bērni vecumā no trim mēnešiem līdz 17 gadiem, kuriem devas saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas ārstēšanas vadlīnijām par devām (*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006*) tika noteiktas atkarībā no ķermeņa masas. Pēc 36 nedēļām, kuru laikā tika izmantota shēma ar abakavīra un lamivudīna lietošanu divas reizes dienā, 669 piemērotie pacienti tika randomizēti vai nu turpmākai zāļu lietošanai divas reizes dienā, vai abakavīra un lamivudīna lietošanai vienu reizi dienā vismaz 96 nedēļas ilgi. Jāatzīmē, ka klīniskie dati par bērniem līdz viena gada vecumam šajā pētījumā nebija pieejami. Rezultāti ir apkopoti nākamajā tabulā.

Pētījuma ARROW 48. un 96. nedēļā novērotā viroloģiskā atbildreakcija, pamatojoties uz HIV RNS līmeni plazmā < 80 kopiju/ml, salīdzinot randomizētu abakavīra un lamivudīna kombinācijas lietošanu vienu vai divas reizes dienā (saskaņā ar analīzes rezultātiem)

	Divas reizes dienā n (%)	Vienu reizi dienā n (%)
0. nedēļā (pēc ≥ 36 nedēļas ilgas ārstēšanas)		
Plazmas HIV-1 RNS < 80 kopiju/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Riska atšķirība (salīdzinot lietošanu vienu un divas reizes dienā)	-4,8 % (95 % TI -11,5% līdz +1,9%), p = 0,16	
48. nedēļā		
Plazmas HIV-1 RNS < 80 kopiju/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Riska atšķirība (salīdzinot lietošanu vienu un divas reizes dienā)	-1,6 % (95 % TI -8,4% līdz +5,2%), p = 0,65	
96. nedēļā		
Plazmas HIV-1 RNS < 80 kopiju/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Riska atšķirība (salīdzinot lietošanu vienu un divas reizes dienā)	-2,3 % (95 % TI -9,3% līdz +4,7%), p = 0,52	

Grupā, kas abakavīru un lamivudīnu lietoja vienu reizi dienā, tika konstatēts, ka šāda lietošana nav mazāk iedarbīga par lietošanu divas reizes dienā, balstoties uz iepriekš definēto vismaz līdzvērtīgas efektivitātes robežu -12 % attiecībā uz primāro mērķa kritēriju < 80 kopiju/ml 48. nedēļā un 96. nedēļā (sekundārais mērķa kritērijs), kā arī visām pārējām pārbaudītajām sliekšņa vērtībām (< 200, < 400 un 1000 kopiju/ml), kas labi iekļāvās šajās vismaz līdzvērtīgas efektivitātes robežās. Apakšgrupu heterogenitātes analīze, salīdzinot lietošanu vienu un divas reizes dienā, nav pierādījusi, ka dzimumam, vecumam vai vīrusu slodzei randomizēšanas laikā būtu nozīmīga ietekme uz rezultātiem. Secinājumi apstiprināja vismaz līdzvērtīgu efektivitāti neatkarīgi no analīzes metodes.

Atsevišķā pētījumā, kurā tika salīdzinātas atklātas NRTI kombinācijas (ar vai bez maskētas nelfinavīra klātbūtnes kombinācijās) bērniem, pacientu īpatsvars, kuriem pēc 48 nedēļām HIV-1 RNS bija ≤ 400 kopijām/ml, bija lielāks grupā, kas tika ārstēta ar abakavīru un lamivudīnu (71%) vai abakavīru un zidovudīnu (60%), salīdzinot ar tiem, kas saņēma lamivudīnu un zidovudīnu (47%) [p=0,09, ārstēt paredzētās populācijas analīze, ITT]. Līdzīgi bērnu īpatsvars, kuriem pēc 48 nedēļām HIV-1 RNS bija ≤ 50 kopijām/ml, bija lielāks grupā, kas tika ārstēta ar abakavīru saturošām kombinācijām (attiecīgi 53%, 42% un 28%, p=0,07).

Farmakokinētikas pētījumā (PENTA 15) četri viroloģiski kontrolēti pacienti līdz 12 mēnešu vecumam tika pārceļti no abakavīra un lamivudīna iekšķīgi lietojamā šķīduma lietošanas divas reizes dienā uz tā lietošanu vienu reizi dienā. 48. nedēļā trijiem pacientiem bija nenosakāma vīrusu slodze, un vienam pacientam plazmā bija 900 HIV RNS kopiju/ml. Šiem pacientiem netika novērotas nekādas ar drošumu saistītas problēmas.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Abakavīrs ātri un labi uzsūcas pēc perorālas ievades. Absolūtā perorāli ievadīta abakavīra biopieejamība pieaugušajiem ir aptuveni 83%. Pēc perorālas ievades vidējais laiks (t_{max}) līdz maksimālai abakavīra koncentrācijai serumā ir apmēram 1,5 stundas tabletēm un apmēram 1,0 stunda šķīdumam.

Terapeitiskās devās (300 mg divas reizes dienā) pacientiem abakavīra plato fāzes vidējie (CV) C_{max} un C_{min} plazmā ir attiecīgi apmēram 3,0 $\mu\text{g/ml}$ (30%) un 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (99%). Vidējais (CV) AUC 12 stundu dozēšanas intervālam ir 6,02 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29%) kas ir ekvivalents dienas AUC apmēram 12,0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. C_{max} vērtība iekšķīgi lietojamam šķīdumam ir nedaudz lielāka nekā tabletēm. Pēc 600 mg abakavīra tablešu lietošanas, vidējais (CV) abakavīra C_{max} bija aptuveni 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28%) un vidējais (CV) AUC_{∞} bija 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21%).

Ēdiens aizkavēja absorbciju un samazināja C_{max} , bet neietekmēja kopējo plazmas koncentrāciju (AUC). Tādēļ Ziagen var lietot gan kopā ar ēdienu, gan atsevišķi.

Nav sagaidāms, ka sasmalcinātu tablešu lietošana kopā ar nelielu daudzumu pusšķidra ēdiena vai šķīduma varētu ietekmēt to farmaceitisko kvalitāti, līdz ar to nav sagaidāmas arī klīniskās efektivitātes izmaiņas. Šis secinājums ir balstīts uz fizikāli-ķīmiskajiem un farmakokinētiskajiem datiem, pieņemot, ka pacients sasmalcina un pārnes 100% tabletes, un norij nekavējoties.

Izkliede

Pēc intravenozas ievades šķietamais izklijes tilpums bija apmēram 0,8 l/kg, norādot, ka abakavīrs brīvi penetrē organisma audos.

Pētījumi ar HIV inficētiem pacientiem ir pierādījuši, ka abakavīram ir laba penetrācija CSŠ, ar CSŠ un plazmas AUC attiecību no 30 līdz 44%. Novērotās maksimālo koncentrāciju vērtības bija 9 reizes lielākas nekā IC_{50} abakavīram- 0,08 $\mu\text{g/ml}$ vai 0,26 μM , ja abakavīrs tika lietots pa 600 mg divreiz dienā.

Pētot saistīšanos ar plazmas proteīniem *in vitro*, atklāts, ka abakavīrs terapeitiskās koncentrācijās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām saistās maz vai mēreni (~49%). Tas norāda, ka ir maz ticama mijiedarbība ar citiem medikamentiem, kas norit ar saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Abakavīra metabolisms notiek galvenokārt aknās, aptuveni 2% ievadītās devas izdalās caur nierēm neizmainītā veidā. Primāro metabolisma ceļu cilvēka organismā nodrošina alkohola dehidrogenāze un

glikuronēšana, radot 5'-karboksilskābi un 5'-glikuronīdu, ko veido aptuveni 66% lietotās devas. Metabolīti izdalās ar urīnu.

Eliminācija

Abakavīra vidējais eliminācijas pusperiods ir apmēram 1,5 stundas. Pēc vairākām perorāli lietotām abakavīra devām pa 300 mg divas reizes dienā nerodas nozīmīga abakavīra akumulācija. Abakavīra eliminācija notiek ar aknu metabolisma palīdzību un sekojošu metabolītu ekskreciju galvenokārt urīnā. Metabolīti un neizmainītais abakavīrs urīnā veido aptuveni 83% no ievadītās abakavīra devas, atlikumu izvada ar fēcēm.

Intracelulārā farmakokinētika

Pētījumā par 20 ar HIV inficētiem pacientiem, kuri saņēma abakavīru 300 mg divas reizes dienā, tikai vienu 300 mg devu saņemot pirms 24 stundu paraugu ņemšanas perioda, ģeometriskais vidējais karbovīraTP intracelulārais eliminācijas pusperiods plato fāzē bija 20,6 stundas, salīdzinot ar abakavīra ģeometrisko vidējo plazmas eliminācijas pusperiodu šajā pētījumā, kas bija 2,6 stundas. Krustotā pētījumā par 27 ar HIV inficētiem pacientiem, lietojot 600 mg abakavīra vienu reizi dienā, intracelulārā karbovīraTP ekspozīcija bija lielāka ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max24,ss} + 99\%$ un $C_{trough} + 18\%$), nekā lietojot 300 mg abakavīra divas reizes dienā. Kopumā šie dati pamato abakavīra 600 mg lietošanu vienu reizi dienā ar HIV inficētu pacientu ārstēšanai. Turklāt, abakavīra efektivitāte un drošums, lietojot to vienu reizi dienā, ir pierādīti pivotālā klīniskā pētījumā (CNA30021- skatīt 5.1. apakšpunktu "Klīniskā pieredze").

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Abakavīrs tiek metabolizēts galvenokārt aknās. Ir pētīta abakavīra farmakokinētika pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* rādītājs 5-6), kuri saņēma vienu 600 mg abakavīra devu; AUC vērtības mediāna (diapazons) bija 24,1 (10,4 līdz 54,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Rezultāti rāda, ka abakavīra AUC vidēji (90% TI) bija 1,89 reizes lielāks [1,32; 2,70] un eliminācijas pusperiods 1,58 reizes ilgāks [1,22; 2,04]. Tomēr nav iespējams sniegt galīgās rekomendācijas par devas samazināšanu pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem, jo abakavīra koncentrācija ir ļoti variabla. Abakavīru nav ieteicams lietot pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Abakavīra metabolisms notiek galvenokārt aknās, aptuveni 2% izdalās ar urīnu neizmainītā veidā. Abakavīra farmakokinētika pacientiem ar nieru slimībām terminālā stadijā ir līdzīga kā pacientiem ar normālām nieru funkcijām. Tādēļ pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav nepieciešams mainīt devu. Tā kā pieredze ir ierobežota, jāizvairās lietot Ziagen pacientiem ar nieru slimībām terminālā stadijā.

Pediātriskā populācija

Klīniskie pētījumi ar bērniem rāda, ka abakavīrs ātri un labi absorbējas no šķīduma iekšķīgai lietošanai un tablešu zāļu formām, lietojot tās bērniem. Pierādīts, ka, lietojot vienādas devas, plazmā sasniegtā abakavīra ekspozīcija abām zāļu formām ir vienāda. Bērniem, kas saskaņā ar ieteikto devu shēmu saņem abakavīra iekšķīgi lietojamo šķīdumu, plazmā sasniegtā abakavīra ekspozīcija ir līdzīga kā pieaugušajiem. Bērniem, kas saskaņā ar ieteikto devu shēmu saņem abakavīra iekšķīgi lietojamās tabletes, plazmā sasniegtā abakavīra ekspozīcija ir lielāka nekā iekšķīgi lietojamo šķīdumu saņēmušiem bērniem, jo ar tablešu formu tiek lietotas lielākas mg/kg devas.

Nav pietiekami daudz drošuma datu, lai ieteiktu Ziagen lietošanu zīdaiņiem, kas jaunāki par 3 mēnešiem. Ierobežotie pieejamie dati liecina, ka 2 mg/kg iekšķīgi lietojamā šķīduma deva

jaundzimušajiem, kas jaunāki par 30 dienām, rada līdzīgu vai lielāku AUC kā 8 mg/kg iekšķīgi lietojamā šķīduma deva vecākiem bērniem.

Dati par farmakokinētiku ir iegūti trijos farmakokinētikas pētījumos (PENTA 13, PENTA 15 un ARROW FK apakšpētījumā), kur iesaistīti bērni līdz 12 gadu vecumam. Iegūtie dati ir parādīti nākamajā tabulā.

Visos pētījumos iegūto datu apkopojums par līdzsvara stāvoklī plazmā novēroto abakavīra AUC₀₋₂₄ (µg•h/ml) un iekšķīgas lietošanas vienu un divas reizes dienā statistiskais salīdzinājums

Pētījums	Vecuma grupa	Abakavīra lietošana pa 16 mg/kg vienu reizi dienā, ģeometriskā vidējā vērtība (95 % TI)	Abakavīra lietošana pa 8 mg/kg divas reizes dienā, ģeometriskā vidējā vērtība (95 % TI)	Lietošana vienu reizi dienā salīdzinājumā ar lietošanu divas reizes dienā, vidējā ģeometriskā mazāko kvadrātu attiecība (90 % TI)
ARROW FK apakšpētījums 1. daļa	3–12 gadi (n = 36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89, 1,08)
PENTA 13	2–12 gadi (n = 14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	3–36 mēneši (n = 18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

Pētījumā PENTA 15 abakavīra ģeometriski vidējais AUC₀₋₂₄ plazmā (95 % TI) četriem pacientiem līdz 12 mēnešu vecumam, kuri no lietošanas divas reizes dienā tika pārcelti uz lietošanu vienu reizi dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu), bija 15,9 (8,86, 28,5) µg•h/ml, lietojot vienu reizi dienā, un 12,7 (6,52, 24,6) µg•h/ml, lietojot divas reizes dienā.

Gados vecāki cilvēki

Abakavīra farmakokinētika nav pētīta pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Abakavīrs baktēriju testos nav bijis mutagēns, bet *in vitro* uzrādīja aktivitāti cilvēka limfocītu hromosomu aberācijas testā, peļu limfomas testā un *in vivo* - mikrokodolu testā. Tas saskan ar zināmo citu nukleozīdu analogu iedarbību. Šie rezultāti norāda, ka abakavīram ir neliels hromosomu bojājuma izraisīšanas potenciāls gan *in vitro*, gan *in vivo* pie augstām pētījuma koncentrācijām.

Perorāli lietota abakavīra kancerogenitātes pētījumos ar pelēm un žurkām atklāja ļaundabīgu un labdabīgu audzēju sastopamības palielināšanos. Abām sugām ļaundabīgie audzēji radās priekšādiņas dziedzeros tēviņiem un klitora dziedzerī mātītēm, bet žurkām arī vairogdziedzerī tēviņiem un aknās, urīnpūslī, limfmezglos un zemādas audos mātītēm.

Lielākā daļa šo audzēju radās pie augstākās abakavīra devas – 330 mg/kg/dienā pelēm un 600 mg/kg/dienā žurkām. Izņēmums bija audzējs priekšādiņas dziedzeros, kas pelēm radās pie devas 110 mg/kg/dienā. Sistēmiskā ekspozīcija, pie kuras neizpaudās šie efekti, pelēm un žurkām bija attiecīgi 3 un 7 reizes lielāka nekā sistēmiskā ekspozīcija cilvēkiem terapijas laikā. Kaut arī karcinogēnais potenciāls cilvēkiem nav zināms, šie dati liecina, ka iespējamais terapijas klīniskais ieguvums attaisno karcinogenitātes risku cilvēkiem.

Pirmsklīniskos toksikoloģijas pētījumos abakavīra terapija palielināja aknu masu žurkām un pērtiķiem. Šīs atradnes klīniskā nozīmība nav zināma. Klīniskos pētījumos nav atrasti pierādījumi, ka abakavīrs būtu hepatotoksisks. Bez tam cilvēkiem nav novērota abakavīra metabolisma autoindukcija vai citu aknās metabolizētu medikamentu metabolisma indukcija.

Pēc 2 gadus ilgas abakavīra lietošanas pelēm un žurkām tika novērota neliela miokarda deģenerācija. Sistēmiskās ekspozīcijas bija 7 līdz 24 reizes lielākas nekā sagaidāmā sistēmiskā ekspozīcija cilvēkiem. Šīs atrades klīniskā nozīmība nav noteikta.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos žurkām tika novērota toksiska iedarbība uz embriju un augli, bet trušiem tā netika novērota. Atrades ietvērā samazinātu augļa masu, augļa tūsku, skeleta variāciju/malformāciju biežuma palielināšanos, agrīnu intrauterīnu nāvi un nedzīvi dzimušo skaita palielināšanos. Nav iespējams izdarīt secinājumus attiecībā uz abakavīra teratogēno potenciālu sakarā ar tā embriofetālo toksiskumu.

Auglības pētījumā ar žurkām tika atklāts, ka abakavīrs neietekmē tēviņu vai mātīšu auglību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze

Nātrija cietes glikolāts

Magnija stearāts

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Tabletes apvalks

Triacetīns

Metilhidroksipropilceluloze

Titāna dioksīds

Polisorbāts 80

Dzeltenais dzelzs oksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Bērniem neatverami folijas blisteriepakojumi (polivinilhlorīds/alumīnijs/papīrs) pa 60 tabletēm.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/112/001

9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS / PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1999. gada 8. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 21. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.emea.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ziagen 20 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 20 mg abakavīra (*abacavirum*) (sulfāta veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Sorbīts (E420) 340 mg/ml
Metilparahidroksibenzoāts (E218) 1,5 mg/ml
Propilparahidroksibenzoāts (E216) 0,18 mg/ml
Propilēnglikols (E1520) 50 mg/ml

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Šķīdums iekšķīgai lietošanai ir dzidrs līdz nedaudz dzeltenīgi opalescējošs ūdens šķīdums, kas laika gaitā var kļūt brūns.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ziagen ir indicēts cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas kombinētai antiretrovīrusu terapijai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Ziagen efektivitāte ir demonstrēta galvenokārt pētījumos, kuros pacienti, kas agrāk nav saņēmuši terapiju, divas reizes dienā saņēma kombinētu terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas sākšanas ar abakavīru visiem ar HIV inficētajiem pacientiem neatkarīgi no rases piederības nepieciešams veikt skrīningu par HLA-B*5701 alēles nēsāšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Abakavīru nedrīkst lietot pacientiem, kuri ir apstiprināti HLA-B*5701 alēles nēsātāji.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ziagen jāizraksta ārstam, kam ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

Ziagen var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

Ziagen ir pieejams arī tablešu veidā.

Pieaugušie, pusaudži un bērni (ar ķermeņa masu vismaz 25 kg):

Ieteicamā Ziagen deva ir 600 mg (30 ml) dienā. To var nozīmēt vai nu kā 300 mg (15 ml) divas reizes dienā vai 600 mg (30 ml) vienu reizi dienā (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Bērni (ar ķermeņa masu mazāk kā 25 kg)

Bērni no viena gada vecuma: ieteicamā deva ir 8 mg/kg divas reizes dienā vai 16 mg/kg vienu reizi dienā līdz maksimālajai kopējai dienas devai 300 mg (30 ml).

Bērni no triju mēnešu līdz viena gada vecumam: ieteicamā deva ir 8 mg/kg divas reizes dienā. Ja lietošana divas reizes dienā nav iespējama, var apsvērt lietošanu pa 16 mg/kg vienu reizi dienā. Jāņem vērā, ka šajā populācijā iegūtie dati par lietošanu vienu reizi dienā ir ļoti ierobežoti (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Bērni līdz triju mēnešu vecumam: pieredze lietošanai bērniem, kas jaunāki par trīs mēnešiem, ir ierobežota (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kas pāriet no šo zāļu lietošanas divas reizes dienā uz to lietošanu vienu reizi dienā, ieteiktā vienu reizi dienā lietojamā deva (kā aprakstīts iepriekš) jālieto aptuveni 12 stundas pēc pēdējās divreiz dienā lietojamās devas un pēc tam ārstēšana jāturpina ar ieteikto vienu reizi dienā lietojamu devu (kā aprakstīts iepriekš) aptuveni ik pēc 24 stundām. Kad tiek pāriets atpakaļ pie zāļu lietošanas divas reizes dienā, pacientiem ieteiktā divas reizes dienā lietojamā deva jālieto aptuveni 24 stundas pēc pēdējās vienu reizi dienā lietojamās devas.

Īpašas populācijas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru funkciju traucējumiem nav nepieciešama Ziagen devas pielāgošana. Tomēr Ziagen neiesaka lietot pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Abakavīrs metabolizējas galvenokārt aknās. Nav iespējams sniegt galīgās rekomendācijas par dozēšanu pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* rādītājs 5-6). Nav pieejami dati par pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, tādēļ abakavīra lietošana netiek ieteikta, izņemot gadījumus, kad tā tiek uzskatīta par nepieciešamu. Gadījumos, kad abakavīrs tiek lietots pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem, ir nepieciešama rūpīga novērošana, iekļaujot abakavīra plazmas koncentrācijas monitorēšanu, ja iespējams (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Pašlaik nav pieejami farmakokinētikas dati par pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret abakavīru vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hipersensitivitātes reakcijas (skatīt arī 4.8. apakšpunktu)

Abakavīra lietošana ir saistīta ar hipersensitivitātes reakciju (HSR) risku (skatīt 4.8. apakšpunktu). HSR izpaužas ar drudzi un/vai izsitumiem kopā ar citiem simptomiem, kas liecina par daudzu orgānu bojājumu. Abakavīra lietošanas gadījumā novērotas HSR, kas reizēm apdraudējušas dzīvību un retos gadījumos, ja nav veikta atbilstoša terapija, beigušās letāli.

Liels abakavīra HSR risks ir pacientiem, kam pierādīta HLA-B*5701 alēles klātbūtne. Pacientiem, kuri nav šīs alēles nēsātāji, par abakavīra HSR ziņots retāk.

Tāpēc jāievēro turpmāk norādītais:

- pirms terapijas sākšanas vienmēr jādokumentē HLA-B*5701 statuss;
- Ziagen lietošanu nekādā gadījumā nedrīkst uzsākt pacientiem ar pozitīvu HLA-B*5701 atradi, kā arī pacientiem ar negatīvu HLA-B*5701 atradi, kuriem iepriekš pēc abakavīru saturošu zāļu (piemēram, Kivexa, Trizivir, Triumeq) lietošanas bijušas aizdomas par abakavīra HSR;
- ja rodas aizdomas par HSR, **Ziagen lietošana nekavējoties jāpārtrauc**, arī pacientiem bez HLA-B*5701 alēles. Aizkavēta Ziagen lietošanas pārtraukšana, ja radusies paaugstināta jutība, var izraisīt dzīvībai bīstamu reakciju;
- ja iespējamas HSR dēļ pārtraukta ārstēšana ar Ziagen, **nekad nedrīkst atsākt Ziagen vai jebkādu citu abakavīru saturošu zāļu** (piemēram, Kivexa, Trizivir, Triumeq) **lietošanu**;
- abakavīru saturošu zāļu lietošanas atsākšana pēc iespējamās abakavīra HSR var izraisīt simptomu drīzu atkārtēšanos dažu stundu laikā. Atkārtotā epizode parasti ir smagāka par sākotnējo un var izpausties ar dzīvībai bīstamu hipotensiju un nāves iestāšanos;
- lai izvairītos no abakavīra lietošanas atsākšanas, pacientiem, kuriem bijusi HSR, jānorāda iznīcināt atlikušo Ziagen šķīdumu iekšķīgai lietošanai.

Abakavīra HSR klīniskais apraksts

Abakavīra HSR labi aprakstītas klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā. Simptomi parasti parādās pirmo sešu nedēļu laikā (laika mediāna līdz simptomu sākumam ir 11 dienas) pēc abakavīra lietošanas sākšanas, **taču šīs reakcijas terapijas laikā var rasties jebkurā brīdī**.

Gandrīz visas abakavīra HSR ietver drudzi un/vai izsitumus. Citas pazīmes un simptomi, kas novēroti abakavīra HSR gadījumā, arī elpceļu un kuņģa un zarnu trakta simptomi, sīkāk aprakstīti 4.8. apakšpunktā (Atsevišķu blakusparādību apraksts). Svarīgi, ka šo simptomu dēļ **iespējams HSR vietā kļūdaini diagnosticēt elpceļu slimību (pneimoniju, bronhītu, faringītu) vai gastroenterītu**.

Simptomi, kas saistīti ar HSR, pastiprinās, turpinot ārstēšanu, un var apdraudēt pacienta dzīvību. Šie simptomi parasti izzūd, pārtraucot abakavīra lietošanu.

Retos gadījumos pacientiem, kuri pārtraukuši abakavīra lietošanu ar HSR simptomiem nesaistītu iemeslu dēļ, dažu stundu laikā pēc abakavīra terapijas atsākšanas radušās arī dzīvībai bīstamas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktā "Atsevišķu blakusparādību apraksts"). Abakavīra lietošanas atsākšana šādiem pacientiem jāveic apstākļos, kur nekavējoties pieejama medicīniska palīdzība.

Mitohondriju disfunkcija pēc iedarbības *in utero*

Nukleozīdu un nukleotīdu analogi var ietekmēt mitohondriju funkciju dažādā pakāpē, bet visizteiktākā ietekme ir vērojama, lietojot stavudīnu, didanozīnu un zidovudīnu. Ir ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV negatīviem zīdaiņiem, kas *in utero* un/vai postnatāli ir bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai; tas galvenokārt attiecas uz ārstēšanu ar terapijas shēmām, kas satur zidovudīnu. Galvenās nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņots, ir hematoloģiski traucējumi (anēmija, neitropēnija) un metabolisma traucējumi (hiperlaktatēmija, hiperlipāzēmija). Šīs nevēlamās blakusparādības bieži ir bijušas pārejošas. Reti ir ziņots par vēlīniem neiroloģiskiem traucējumiem (hipertonusu, krampjiem, izmainītu uzvedību). Pašlaik nav zināms, vai šādi neiroloģiskie traucējumi ir pārejoši vai paliekoši. Šīs atrades jāizvērtē katram bērnam, kas *in utero* bijis pakļauts nukleozīdu un nukleotīdu analogu iedarbībai un kam novēro smagas un nezināmas etioloģijas klīniskās atrades, īpaši neiroloģiskās atrades. Šīs atrades neietekmē aktuālās nacionālās rekomendācijas par antiretrovīrusu terapijas lietošanu grūtniecēm, lai novērstu HIV vertikālo transmisiju.

Kermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Antiretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Informāciju par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs skatīt oficiālās HIV ārstēšanas vadlīnijās. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Pankreatīts

Ir bijuši ziņojumi par pankreatītu, bet tā cēloniskā sakarība ar abakavīra terapiju nav skaidra.

Terapija ar trīs nukleozīdu kombināciju

Pacientiem ar augstu vīrusa slodzi (> 100 000 kopijām/ml) trīs medikamentu- abakavīra, lamivudīna un zidovudīna- kombinācijas izvēle īpaši jāapsver (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ir ziņojumi par lielu virusoloģiskās ārstēšanas neveiksmes gadījumu skaitu un agrīnu rezistences attīstību, lietojot abakavīru kombinācijā ar tenofoviru dizoproksila fumarātu un lamivudīnu vienu reizi dienā.

Aknu slimība

Ziagen drošums un efektivitāte pacientiem ar nopietniem aknu darbības traucējumiem nav zināma. Ziagen lietošana nav ieteicama pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kam jau pirms terapijas ir aknu disfunkcija, tai skaitā hronisks aktīvs hepatīts, kombinētas antiretrovīrusu terapijas laikā biežāk rodas aknu funkciju patoloģija, un šādi pacienti ir jānovēro atbilstoši parastajai praksei. Ja šādiem pacientiem rodas pazīmes, kas liecina par aknu slimības pastiprināšanos, jāapsver terapijas pārtraukšana uz laiku vai izbeigšana.

Pacienti ar vienlaicīgu hronisku B vai C hepatīta vīrusinfekciju

Pacientiem ar hronisku B vai C hepatītu, kurus ārstē ar kombinētu antiretrovīrusu terapiju, ir palielināts smagu un iespējami fatālu ar aknām saistītu nevēlamu blakusparādību risks. Ja vienlaikus tiek veikta B vai C hepatīta pretvīrusu terapija, jāiepazīstas arī ar attiecīgo medikamentu zāļu aprakstu.

Nieru slimība

Ziagen nedrīkst nozīmēt pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Ziagen šķīdums perorālai lietošanai satur 340 mg/ml sorbīta. Lietojot saskaņā ar dozēšanas shēmām, katra 15 ml deva satur aptuveni 5 g sorbīta. Pacientiem ar retu iedzimtu saslīmšanu - fruktozes nepanesību - nevajadzētu lietot šīs zāles. Sorbītam var būt viegls laksatīvs efekts. Sorbīta kalorāža ir 2,6 kcal/g.

Ziagen šķīdums iekšķīgai lietošanai satur arī metilparahidroksibenzoātu un propilparahidroksibenzoātu, kas var izraisīt alerģisku reakciju (iespējams, aizkavētu).

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Ziagen šķīdums iekšķīgai lietošanai satur 50 mg/ml propilēnglikola. Lietojot saskaņā ar ieteikumiem par devām, katra 15 ml deva satur apmēram 750 mg propilēnglikola.

- Lietojot vienlaicīgi ar jebkuru alkohola dehidrogenāzes substrātu, piemēram, etanolu, bērniem, kuri jaunāki par 5 gadiem, var rasties nevēlamas blakusparādības.
- Lai arī nav pierādīts, ka propilēnglikols izraisītu reproduktīvo vai attīstības toksicitāti dzīvniekiem vai cilvēkiem, tas var viegli sasniegt augli un tika konstatēts pienā. Līdz ar to propilēnglikola lietošanas grūtniecības un bērna barošanas ar krūti periodā rūpīgi jāizvērtē, izanalizējot riska un ieguvuma attiecību katrai pacientei individuāli.
- Nepieciešama uzraudzība pacientiem ar pavājinātu nieru vai aknu darbību, jo ir ziņots par dažādām ar propilēnglikolu saistītām blakusparādībām, piemēram, nieru darbības traucējumiem (akūtu tubulāru nekrozi), akūtu nieru mazspēju un aknu darbības traucējumiem.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

Ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto antiretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskiem vai reziduāliem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var izraisīt smagus klīniskus stāvokļus vai simptomu saasināšanos. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts fīkles iekaisums, ģeneralizētas un/vai perēkļveida mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis carinii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana. Imūnsistēmas reaktivācijas gadījumā ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, par Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), taču ziņotais traucējumu parādīšanās laiks ir dažāds, un šie traucējumi var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas.

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši CART, lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Oportūnistiskās infekcijas

Pacientiem, kas saņem Ziagen vai kādu citu antiretrovīrusu terapijas veidu, var turpināties oportūnistisko infekciju attīstība un citas HIV infekcijas komplikācijas. Tādēļ tiem ir jāpaliek ar HIV saistīto slimību ārstēšanā pieredzējuša ārsta ciešā uzraudzībā.

Kardiovaskulāri notikumi

Lai gan abakavīra klīniskajos un novērošanas pētījumos iegūtie rezultāti ir pretrunīgi, vairāku pētījumu rezultāti liecina, ka ar abakavīru ārstētajiem pacientiem ir lielāks kardiovaskulāru notikumu (īpaši miokarda infarkta) risks. Tādēļ, kad tiek parakstīts Ziagen, ir jāveic nepieciešamās darbības, lai maksimāli mazinātu visus modificējamus riska faktorus (piemēram, smēķēšanu, hipertensiju un hiperlipidēmiju).

Turklāt tad, kad tiek ārstēti pacienti ar lielu kardiovaskulāru risku, jāapsver nepieciešamība abakavīru ietverošas shēmas vietā izmantot citas ārstēšanas iespējas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ar P450 starpniecību noritošas medikamentu mijiedarbības iespēja ar abakavīru ir neliela. Pētījumi *in vitro* liecina, ka abakavīram piemīt citohroma P₄₅₀ 1A1 (CYP1A1) inhibīcijas potenciāls. P450 nav galvenā loma abakavīra metabolismā, un abakavīram ir ierobežots CYP 3A4 mediētā metabolisma inhibīcijas potenciāls. Ir pierādīts, ka *in vitro* abakavīrs klīniski nozīmīgās koncentrācijās neinhībē

enzīmus CYP2C9 vai CYP2D6. Klīniskajos pētījumos nav novērota aknu metabolisma indukcija. Tādēļ mijiedarbības iespēja ar proteāžu inhibitoriem ar antiretrovirālu iedarbību un citiem medikamentiem, ko metabolizē svarīgākie P450 enzīmi, ir neliela. Pētījumi ir pierādījuši, ka nav klīniski nozīmīgas mijiedarbības starp abakavīru, zidovudīnu un lamivudīnu.

Spēcīgi enzīmu induktori, piemēram, rifampicīns, fenobarbitāls un fenitoīns, iedarbojoties uz UDP-glikuroniltransferāzēm, var nedaudz samazināt abakavīra koncentrāciju plazmā.

Etanols: abakavīra metabolismu ietekmē vienlaicīga etilspirta lietošana, kas izraisa abakavīra AUC pieaugumu par apmēram 41%. Šos datus neuzskata par klīniski nozīmīgiem. Abakavīram nav ietekmes uz etanola metabolismu.

Metadons: farmakokinētikas pētījumā vienlaicīga 600 mg abakavīra ievadīšana divas reizes dienā un metadona lietošana izraisīja abakavīra C_{max} samazināšanos par 35 % un t_{max} kavēšanos par vienu stundu, bet AUC palika neizmainīts. Šīs izmaiņas abakavīra farmakokinētikā netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Šajā pētījumā abakavīrs palielināja metadona vidējo sistēmisko klīrensu par 22%. Tādējādi nevar izslēgt medikamentu metabolizējošo enzīmu indukciju. Pacienti, kas tiek ārstēti ar metadonu un abakavīru, ir jānovēro, lai noteiktu, vai nesākas atcelšanas simptomi, kas norāda uz pārāk zemas devas lietošanu, jo atsevišķos gadījumos var būt nepieciešams mainīt metadona devu.

Retinoīdi: retinoīdi tiek izvadīti no organisma ar alkohola dehidrogenāzes palīdzību. Mijiedarbība ar abakavīru ir iespējama, taču tā nav pētīta.

Riociguats: *in vitro* abakavīrs inhibē CYP1A1. Pacientiem ar HIV, kuri saņēma abakavīra/ dolutegravīra/ lamivudīna kombināciju (600 mg/50 mg/300 mg vienreiz dienā), vienlaicīga vienas riociguata devas (0,5 mg) lietošana izraisīja aptuveni trīs reizes lielāku riociguata $AUC_{(0-\infty)}$ nekā veselām personām vēsturiski novērotais riociguata $AUC_{(0-\infty)}$. Var būt nepieciešama riociguata devas samazināšana. Papildu informāciju skatīt riociguata zāļu aprakstā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pieņemot lēmumu par antiretrovīrusu līdzekļu lietošanu grūtniecēm HIV infekcijas ārstēšanai, kā arī lai mazinātu HIV vertikālās transmisijas risku jaundzimušajam, vienmēr ir jāņem vērā gan dzīvnieku pētījumu dati, gan klīniskā pieredze ar sievietēm grūtniecības periodā.

Pētījumos ar dzīvniekiem novērota toksiska ietekme uz embriju un augļa attīstību žurkām, bet ne trušiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dzīvnieku modeļos abakavīram konstatēta kancerogenitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šo datu klīniskā nozīme cilvēkiem nav zināma. Ir pierādīts, ka abakavīrs un/vai tā metabolīti izkļūst caur placentāro barjeru cilvēkiem.

Dati par grūtniecēm (vairāk nekā 800 grūtniecības iznākumi pēc zāļu lietošanas pirmajā trimestrī un vairāk nekā 1000 iznākumi pēc zāļu lietošanas otrajā un trešajā trimestrī) neliecina par abakavīra malformatīvu vai fetoneonātālu toksicitāti. Pamatojoties uz šiem datiem, malformāciju rašanās risks cilvēkiem ir maz ticams.

Mitochondriju disfunkcija

In vitro un *in vivo* ir pierādīts, ka nukleozīdu un nukleotīdu analogi izraisa dažādas pakāpes mitochondriju bojājumus. Ir bijuši ziņojumi par mitochondriju disfunkciju HIV-negatīviem zīdaiņiem, kuri *in utero* un/vai postnatāli ir bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Žurkām abakavīrs un tā metabolīti izdalās pienā. Abakavīrs izdalās arī mātes pienā cilvēkiem. Nav datu par abakavīra drošumu, lietojot to mazuļiem, kas jaunāki par trīs mēnešiem. Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnus ar krūti, lai izvairītos no HIV transmisijas.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka abakavīrs neietekmē fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, nav veikti.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Daudzu ziņoto blakusparādību gadījumā nav skaidrs, vai tās ir saistītas ar Ziagen, ar HIV infekcijas ārstēšanā lietoto plašo medikamentu klāstu vai tās ir slimības rezultāts.

Daudzas no tālāk uzskaitītajām blakusparādībām (slikta dūša, vemšana, caureja, drudzis, letarģija, izsitumi) bieži rodas pacientiem ar abakavīra hipersensitivitāti. Tādēļ pacienti ar jebkuru no šiem simptomiem rūpīgi jāizvērtē attiecībā uz hipersensitivitātes reakcijas iespēju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ļoti reti ir ziņots par *erythema multiforme*, Stīvensa-Džonsona sindromu vai toksisku epidermas nekrolīzi, kuru gadījumā nevarēja pilnīgi izslēgt abakavīra hipersensitivitāti. Šādos gadījumos abakavīru saturošu zāļu lietošana jāpārtrauc pavisam.

Lielākajā daļā gadījumu blakusparādības nav ierobežojušas terapiju. To sastopamība tiek definēta kā: ļoti bieži (>1/10), bieži (>1/100 līdz <1/10), retāk (>1/1000 līdz <1/100), reti (>1/10000 līdz <1/1000) ļoti reti (<1/10000).

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Bieži: anoreksija

Ļoti reti: laktacidoze

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: galvassāpes

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

Bieži: slikta dūša, vemšana, caureja

Reti: pankreatīts

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: izsitumi (bez sistēmiskiem simptomiem)

Ļoti reti: *Erythema multiforme*, Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: drudzis, letarģija, nogurums

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Hipersensitivitātes reakcijas pret abakavīru

Turpmāk norādītas HSR pazīmes un simptomi. Tie atklāti vai nu klīniskos pētījumos, vai pēcreģistrācijas perioda laikā. Simptomi, par kuriem ziņots **vismaz 10% pacientu** ar hipersensitivitātes reakciju, atzīmēti treknrakstā.

Gandrīz visiem pacientiem, kuriem rodas hipersensitivitātes reakcijas, sindroma sastāvdaļa ir drudzis un/vai izsitumi (parasti makulopapulozi vai urtikāri), tomēr ir bijušas arī reakcijas bez izsitumiem vai drudža. Citi galvenie simptomi ir kuņģa un zarnu trakta, elpošanas vai vispārēji simptomi, piemēram, letarģija un savārgums.

<i>Āda</i>	Izsitumi (parasti makulopapulozi vai nātrene)
<i>Kuņģa un zarnu trakts</i>	Slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā , čūlu veidošanās mutes dobumā
<i>Elpceļi</i>	Apgrūtināta elpošana, klepus , kakla sāpes, pieaugušo respiratorā distresa sindroms, elpošanas mazspēja
<i>Dažādi</i>	Drudzis, letarģija, savārgums , tūska, limfadenopātija, hipotensija, konjunktivīts, anafilakse
<i>Neiroloģija/Psihiatrija</i>	Galvassāpes , parestēzijas
<i>Hematoloģija</i>	Limfopēnija
<i>Aknas/aizkuņģa dziedzeris</i>	Paaugstināti aknu funkcionālo testu rādītāju rezultāti , hepatīts, aknu mazspēja
<i>Skeleta, muskuļu sistēma</i>	Mialģija , retos gadījumos miolīze, artralģija, kreatinīna fosfokināzes līmeņa paaugstināšanās
<i>Uroloģija</i>	Paaugstināts kreatinīna līmenis, nieru mazspēja

Ja ārstēšana tiek turpināta, ar šo HSR saistītie simptomi pastiprinās un var apdraudēt dzīvību, un retos gadījumos izraisīt nāvi.

Abakavīru saturošu zāļu lietošanas atsākšana pēc abakavīra HSR izraisa simptomu drīzu atkārtosanos dažu stundu laikā. Atkārtotā HSR epizode parasti ir smagāka par sākotnējo un var izpausties ar dzīvībai bīstamu hipotensiju un nāves iestāšanos. Līdzīgas reakcijas pēc abakavīra lietošanas atsākšanas retos gadījumos radušās arī pacientiem, kuriem pirms abakavīra lietošanas pārtraukšanas bija tikai viens no galvenajiem hipersensitivitātes simptomiem (skatīt iepriekš), un ļoti retos gadījumos tās novērotas arī pacientiem, kas atsākuši terapiju, ja iepriekš HSR simptomu nav bijis (t. i., pacientiem, kuriem iepriekš bijusi šķietami laba abakavīra panesamība).

Vielmaiņas raksturlielumi

Antiretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

Ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto antiretrovīrusu terapiju (CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskiem vai reziduāliem oportūniskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Imūnsistēmas reaktivācijas gadījumā ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, par Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu), taču ziņotais traucējumu parādīšanās laiks ir dažāds, un tie var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Osteonekroze

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai CART ietekmei. Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Laboratorisko bioķīmisko izmeklējumu rezultātu izmaiņas

Kontrolētos klīniskajos pētījumos izmaiņas laboratoriskajos rādītājos, kas saistītas ar Ziagen, bija retas, bez atšķirībām sastopamības biežumā starp pacientiem, ko ārstēja ar Ziagen, un kontrolgrupām.

Pediatriskā populācija

1206 ar HIV inficēti 3 mēnešus līdz 17 gadus veci bērni tika iekļauti pētījumā ARROW (COL105677). No šiem bērniem 669 vienu vai divas reizes dienā saņēma abakavīru un lamivudīnu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Bērniem pēc zāļu lietošanas vienu vai divas reizes dienā netika novērotas ar drošumu saistītas papildu problēmas, salīdzinot ar pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos pacientiem ir lietotas Ziagen vienreizējas devas līdz pat 1200 mg un dienas devas līdz pat 1800 mg. Netika ziņots par citām blakusparādībām kā tām, par kurām ziņots arī lietojot parastās devas. Lielāku devu ietekme nav zināma. Pārdozēšanas gadījumā jānovēro, vai pacientam neparādās toksicitātes pazīmes (skatīt 4.8. apakšpunktu), un pēc nepieciešamības jānodrošina standarta balstterapija. Nav zināms, vai abakavīru var izvadīt ar peritoneālās dialīzes vai hemodialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori, ATĶ kods: J05AF06.

Darbības mehānisms

Abakavīrs ir nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors (NRTI). Tas ir spēcīgs, selektīvs HIV-1 un HIV-2 inhibitors. Abakavīrs intracelulāri metabolizējas par aktīvo formu- karbovīra 5'-trifosfātu (TP). *In vitro* pētījumi ir pierādījuši, ka tā darbības mehānisms attiecībā uz HIV ir reversās transkriptāzes enzīma inhibīcija, kas rezultējas ķēdes terminācijā un vīrusa replikācijas cikla pārtraukšanā. Lietojot abakavīru kombinācijās ar nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI) didanozīnu, emtricitabīnu, lamivudīnu, stavudīnu, tenofoviru vai zidovudīnu, nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru (NNRTI) nevirapīnu vai proteāzes inhibitoru (PI) amprenavīru, abakavīra pretvīrusu aktivitāte šūnu kultūrās netika antagonizēta.

Rezistence

In vitro rezistence

In vitro ir selektēti HIV-1 izolāti, kas ir rezistenti pret abakavīru un saistīti ar specifiskām genotipiskām izmaiņām reversās transkriptāzes (RT) kodona reģionā (kodoni M184V, K65R, L74V un Y115F). Vīrusu rezistence pret abakavīru *in vitro* rodas relatīvi lēni, tam nepieciešamas multiplas mutācijas, lai sasniegtu klīniski nozīmīgu EC₅₀ pārsvaru pār parasto vīrusa tipu.

In vivo rezistence (terapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem)

Izolāti vairumam pacientu, kuru ārstēšana pivotālos klīniskos pētījumos, lietojot abakavīru saturošu shēmu, bija neveiksmīga, pierādīja vai nu ar NRTI nesaistītas pārmaiņas no sākumstāvokļa (45%), vai arī tikai M184V vai M184I selekciju (45%). Kopumā M184V vai M184I selekcijas biežums bija liels (54%), un L74V (5%), K65R (1%) un Y115F (1%) selekcija bija retāka. Tika atklāts, ka zidovudīna iekļaušana shēmā mazināja L74V un K65R selekcijas biežumu abakavīra klātbūtnē (ar zidovudīnu: 0/40, bez zidovudīna: 15/192, 8%).

Terapija	Abakavīrs + Combivir ¹	Abakavīrs + lamivudīns + NNRTI	Abakavīrs + lamivudīns + PI (vai PI/ritonavirs)	Kopā
Personu skaits	282	1094	909	2285
Viroloģiskas ārstēšanas neveiksmju skaits	43	90	158	291
Genotipu skaits terapijas laikā	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 ³	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir ir lamivudīna un zidovudīna fiksētu devu kombinācija.

2. Ietver trīs neviroloģiskas ārstēšanas neveiksmes un četras neapstiprinātas viroloģiskas ārstēšanas neveiksmes.

3. Pacientu skaits ar ≥ 1 timidīna analogu mutāciju (TAM).

TAM var tikt konstatētas, lietojot timidīna analogus kopā ar abakavīru. Vienā metaanalīzē no sešiem klīniskiem pētījumiem TAM netika atrastas, lietojot shēmas, kas satur abakavīru bez zidovudīna (0/127), bet tika atrastas, lietojot shēmas, kas satur abakavīru un timidīna analogu zidovudīnu (22/86, 26%).

In vivo rezistence (pacientiem, kas iepriekš saņēmuši terapiju)

Klīniski nozīmīga jutības mazināšanās pret abakavīru novērota klīniskos izolātos, kas iegūti no pacientiem ar nekontrolētu vīrusa replikāciju, kas iepriekš ārstēti ar citiem nukleozīdu inhibitoriem un ir rezistenti pret tiem. Metaanalīzēs par pieciem klīniskiem pētījumiem, kur terapijas pastiprināšanai tika pievienots abakavīrs, no 166 personām 123 (74%) bija M184V/I, 50 (30%) bija T215Y/F, 45 (27%) bija M41L, 30 (18%) bija K70R un 25 (15%) bija D67N. K65R neradās un L74V un Y115F bija retāk sastopami ($\leq 3\%$). Genotipa prediktīvo vērtību loģistikās regresijas modelēšana (korigēta atbilstoši HIV-1RNS [vRNS] līmenim plazmā sākumstāvoklī, CD4+ šūnu skaitam, iepriekšējo antiretrovīrusu terapiju skaitam un ilgumam) pierādīja 3 vai vairāk ar NRTI rezistenci saistītas mutācijas, kas tika saistītas ar mazinātu atbildreakciju 4. nedēļā ($p=0,015$) vai 4 vai vairāk mutācijas 24. nedēļā (mediāna) ($p\leq 0,012$). Turklāt 69. insercijas komplekss vai Q151M mutācija, ko parasti konstatē kombinācijā ar A62V, V75I, F77L un F116Y, izraisa augstu rezistences līmeni pret abakavīru.

Reversās transkriptāzes mutācija sākumstāvoklī	4. nedēļa (n = 166)		
	n	vRNS pārmaiņas mediāna (log ₁₀ c/ml)	Procenti, kam ir <400 kopijām/ml vRNS
Nav	15	-0,96	40%
Tikai M184V	75	-0,74	64%
Jebkura viena NRTI mutācija	82	-0,72	65%
Jebkuras divas ar NRTI saistītas mutācijas	22	-0,82	32%
Jebkuras trīs ar NRTI saistītas mutācijas	19	-0,30	5%
Četras vai vairāk ar NRTI saistītas mutācijas	28	-0,07	11%

Fenotipiska rezistence un krusteniska rezistence

Lai rastos fenotipiska rezistence pret abakavīru, nepieciešama M184V klātbūtne kopā ar vismaz vēl vienu citu abakavīra selektētu mutāciju vai M184V klātbūtne kopā ar multiplām TAM. Fenotipiska krusteniska rezistence pret citiem NRTI, ja ir tikai M184V vai M184I mutācija, nav liela. Zidovudīnam, didanozīnam, stavudīnam un tenofovīram saglabājas antiretrovīrusu aktivitāte pret šādiem HIV-1 variantiem. Tomēr M184V klātbūtne kopā ar K65R izraisa krusteniskās rezistences pieaugumu starp abakavīru, tenofovīru, didanozīnu un lamivudīnu, un M184V klātbūtne kopā ar L74V izraisa krusteniskās rezistences pieaugumu starp abakavīru, didanozīnu un lamivudīnu. M184V klātbūtne kopā ar Y115F izraisa krusteniskās rezistences pieaugumu starp abakavīru un lamivudīnu. Lai pareizi lietotu abakavīru, var izmantot pašlaik ieteiktos rezistences algoritmus.

Krusteniskā rezistence starp abakavīru un citu grupu antiretrovīrusu līdzekļiem (piemēram, proteāzes inhibitoriem (PI) vai nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NNRTI)) ir maz ticama.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ziagen lietošanas priekšrocības galvenokārt noteiktas, pamatojoties uz pētījumiem, kuros terapiju iepriekš nesaņēmuši pieaugušie saņēmuši Ziagen 300 mg divas reizes dienā kombinācijā ar zidovudīnu un lamivudīnu.

Lietošana divas reizes dienā (300 mg):

- *Pieauguši pacienti, kas iepriekš nav saņēmuši antiretrovīrālu terapiju*

Klīniskajos pētījumos pieaugušajiem, kuri tika ārstēti ar abakavīru kombinācijā ar lamivudīnu un zidovudīnu, pacientu īpatsvars ar nenosakāmu vīrusu slodzi (<400 kopijām/ml) un attiecīgu CD4 šūnu skaita pieaugumu bija aptuveni 70% (ārstēt paredzēto pacientu analīze (*intention to treat analysis-ITT*) pēc 48 nedēļām).

Vienā randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pieaugušajiem tika salīdzināta abakavīra, lamivudīna un zidovudīna kombinācija ar indinavīra, lamivudīna un zidovudīna kombināciju. Sakarā ar augsto priekšlaicīgas pārtraukšanas īpatsvaru (līdz 48. nedēļai randomizēto terapiju pārtrauca 42% pacientu) nav iespējams sniegt noteiktus secinājumus par šo terapijas shēmu ekvivalenci 48. nedēļā. Kaut arī abakavīru un indinavīru saturošajām shēmām bija līdzīgs antivīrusu efekts attiecībā uz pacientu īpatsvaru ar nenosakāmu vīrusu slodzi (≤ 400 kopijām/ml; ņemot vērā datus par visiem attiecīgās grupas pacientiem (*ITT*) abakavīra un indinavīra kombinācijām bija attiecīgi 47% pret 49%, ņemot vērā tikai tos pacientus, kas sekmīgi pabeidza pētījumu (*treated analysis (AT)*) attiecīgi 86% pret 94%), indinavīra kombinācijas rezultāti bija labāki, īpaši attiecībā uz pacientiem ar augstu vīrusu slodzi (sākotnēji >100 000 kopijām/ml: *ITT* abakavīram un indinavīram attiecīgi 46% pret 55%, *AT* attiecīgi 84% pret 93%).

Daudzcentru, dubultmaskētā, kontrolētā pētījumā (CNA30024) 654 ar HIV inficēti pacienti, kuri iepriekš nebija saņēmuši antiretrovīrusu terapiju, tika randomizēti saņemt vai nu abakavīru 300 mg divas reizes dienā vai zidovudīnu 300 mg divas reizes dienā, abus kombinācijā ar lamivudīnu 150 mg divas reizes dienā un efavirenzu 600 mg vienu reizi dienā. Dubultmaskētās ārstēšanas ilgums bija vismaz 48 nedēļas. Ārstēt paredzētajā populācijā (*intent to treat- ITT*) 70% pacientu abakavīra grupā salīdzinot ar 69% pacientu zidovudīna grupā, sasniedza plazmas HIV-1 RNS virusoloģisko atbildi < 50 kopijām/ml 48. nedēļā. (terapijas atšķirības novērtējums: 0,8, 95% TI- 6,3, 7,9). Analizējot ārstēto pacientu datus, atšķirība starp abām terapijas grupām bija vairāk pamanāma (88% pacientu abakavīra grupā salīdzinot ar 95% pacientu zidovudīna grupā). (Terapijas atšķirības novērtējums: -6,8, 95% TI- 11,8, -1,7). Tomēr abi rezultāti ir salīdzināmi un secinājums ir, ka neviena no metodēm nav pārāka par otru.

ACTG5095 bija randomizēts (1:1:1), dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums, kas tika veikts par 1147 ar HIV-1 inficētiem un ar antiretrovīrusu terapiju iepriekš neārstētiem pieaugušajiem, salīdzinot 3 ārstēšanas shēmas: zidovudīns (ZDV), lamivudīns (3TC), abakavīrs (ABC), efavirenzs (EFV), salīdzinot ar ZDV/3TC/EFV un ar ZDV/3TC/ABC. Pēc 32 nedēļu ilgas (mediāna) novērošanas trīskārša terapija ar trīs nukleozīdiem ZDV/3TC/ABC izrādījās viroloģiski vājāka, salīdzinot ar divām pārējām grupām. Neatkarīgi no sākotnējās vīrusu slodzes (< vai > 100 000 kopijas/ml) 26% pacientu ZDV/3TC/ABC grupā, 16% ZDV/3TC/EFV grupā un 13% 4 zāļu grupā terapija tika novērtēta kā viroloģiska neveiksme (HIV RNS >200 kopijas/ml). Pēc 48 nedēļām pacientu daudzums ar HIV RNS <50 kopijas/ml bija 63%, 80% un 86% attiecīgi ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV un ZDV/3TC/ABC/EFV grupās. Pētījuma datu drošības uzraudzības padome (*Data Safety Monitoring Board*) šai laikā pārtrauca ZDV/3TC/ABC grupas ārstēšanu, jo tajā bija lielāks daudzums pacientu ar viroloģisku neveiksmi. Atlikušās grupas turpināja pētījumu maskētā veidā. Pēc 144 nedēļu ilgas (mediāna) novērošanas 25% pacientiem ZDV/3TC/ABC/EFV grupā un 26% ZDV/3TC/EFV grupā terapija tika novērtēta kā viroloģiska neveiksme. Nebija nozīmīgas atšķirības pirmās viroloģiskās neveiksmes rašanās ātrumā ($p=0,73$, *log-rank* tests) starp 2 grupām. Šai pētījumā ABC pievienošana ZDV/3TC/EFV efektivitāti nozīmīgi neuzlaboja.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Viroloģiska neveiksme (HIV RNS >200 kopijas/ml)	32 nedēļas	26%	16%	13%
	144 nedēļas	-	26%	25%
Viroloģiska veiksmes (48 nedēļas HIV RNS < 50 kopijas/ml)		63%	80%	86%

- *Pieaugušie, kas iepriekš ir saņēmuši terapiju*

Pieaugušajiem, kas ir saņēmuši mērenu antiretrovirālu terapiju, abakavīra pievienošana antiretrovīrusu terapijas kombinācijai nedaudz samazināja vīrusu slodzi (izmaiņu mediāna bija 0.44 log₁₀ kopijas/ml 16 nedēļās).

Pacientiem, kas iepriekš ir saņēmuši intensīvu NRTI terapiju, abakavīra efektivitāte ir ļoti zema. Ieguvums no jaunās kombinācijas lietošanas būs atkarīgs no iepriekšējās terapijas veida un ilguma, kura var būt izvēlēta HIV-1 variantiem ar krustisko rezistenci pret abakavīru.

Lietošana vienu reizi dienā (600 mg):

- *Pieaugušie, kas iepriekš nav saņēmuši antiretrovīrusu terapiju*

Abakavīra lietošanu vienu reizi dienā pamato 48 nedēļas ilgs, daudzcentru, dubultmaskēts, kontrolēts pētījums (CNA30021) par 770 ar HIV-inficētiem, antiretrovīrusu terapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem. Tie bija primāri asimptomātiski ar HIV inficēti pacienti – A stadija pēc Slimību kontroles un profilakses centra (CDC) iedalījuma. Pacienti tika randomizēti saņemt vai nu 600 mg abakavīra

vienu reizi dienā vai 300 mg divas reizes dienā, kombinācijā ar efavirenu un lamivudīnu vienu reizi dienā. Abām terapijas shēmām novēroja līdzīgu (ne sliktāku) klīnisko efektu (terapijas atšķirības novērtējums -1,7; 95% TI -8,4; 4,9). No šiem rezultātiem var secināt, ka ar 95% ticamību patiesā atšķirība ir mazāka par 8,4% par labu lietošanai divas reizes dienā. Šī iespējamā atšķirība ir pietiekami maza, lai izdarītu vispārējus secinājumus par to, ka abakavīra lietošana vienu reizi dienā ir līdzvērtīga lietošanai divas reizes dienā.

Abās terapijas grupās novēroja līdzvērtīgu zemu vispārējo virusoloģiskās ārstēšanas neveiksmes incidenci (vīrusa slodze > 50 kopijām/ml), attiecīgi 10% lietojot vienu reizi dienā un 8% lietojot divas reizes dienā. Nelielam skaitam pacientu, kam tika veikta genotipiskā izmeklēšana, novēroja tendenci uz lielāku skaitu ar NRTI saistītām mutācijām pacientu grupā, kura lietoja abakavīru vienu reizi dienā, salīdzinot ar grupu, kura lietoja abakavīru divas reizes dienā. Pamatojoties uz šī pētījuma datiem, nevar izdarīt konkrētus secinājumus, jo datu daudzums ir nepietiekams. Ilgtermiņa dati par abakavīra lietošanu vienu reizi dienā (ilgāk kā 48 nedēļas) pagaidām ir ierobežoti.

- *Pieaugušie, kas iepriekš ir saņēmuši terapiju*

Pētījumā CAL30001 182 pacienti, kuru iepriekšējā virusoloģiskā ārstēšana bija neveiksmīga, tika randomizēti un saņēma vai nu abakavīra/lamivudīna fiksētas devas kombināciju vienu reizi dienā vai abakavīru 300 mg divas reizes dienā ar lamivudīnu 300 mg vienu reizi dienā, abus kombinācijā ar tenofoviru un PI vai NNRTI 48 nedēļas ilgi. Rezultāti parādīja, ka, pamatojoties uz līdzīgu HIV-1 RNS līmeņa samazināšanos, nosakot to kā vidējais laukums zem līknes mīnus sākotnējais līmenis (AAUCMB, attiecīgi -1,65 log₁₀ pret -1,83 log₁₀, 95% TI -0,13, 0,38), fiksētas devas kombinācijas grupā nebija sliktāki kā grupai, kura abakavīru saņēma divas reizes dienā. Pacientu proporcijas ar HIV-1 RNS <50 kopijām/ml (50% pret 47%) un <400 kopijām/ml (54% pret 57%) arī bija līdzīgas abās grupās (visiem attiecīgās grupas pacientiem). Tomēr, tā kā iekļauti bija tikai pacienti ar vidēju pieredzi antiretrovirusu terapijas saņemšanā ar nelīdzsvarotu sākotnējo vīrusa slodzi abās grupās, šie rezultāti jāinterpretē uzmanīgi.

Pētījumā ESS30008 260 pacienti ar vīrusa supresiju pēc pirmās izvēles terapijā saņemto abakavīru 300 mg un lamivudīnu 150 mg, abus divas reizes dienā un PI vai NNRTI, tika randomizēti turpināt saņemt to pašu vai abakavīra/lamivudīna fiksētas devas kombināciju ar PI vai NNRTI 48 nedēļas ilgi. Rezultāti liecināja, ka fiksētas devas kombinācijas grupā ir līdzīgi rezultāti (ne sliktāki), salīdzinot ar abakavīra un lamivudīna grupu, pamatojoties uz pacientu ar HIV-1 RNS <50 kopijām/ml proporciju (attiecīgi 90% un 85%, 95% TI -2,7, 13,5).

Papildu informācija

Ziagen drošums un efektivitāte dažādās vairāku medikamentu kombinācijas shēmās joprojām nav pilnībā izvērtēta (īpaši attiecībā uz kombinācijām ar nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NNRTI)).

Abakavīrs penetrē cerebrospinālajā šķidrums (CSŠ) (skatīt 5.2. apakšpunktu), un ir pierādīts, ka tas samazina HIV-1 RNS līmeni tajā. Tomēr nav novērota tā ietekme uz neiropsiholoģisko stāvokli, ievadot to pacientiem ar AIDS *dementia complex*.

Pediātriskā populācija

Randomizētā, kontrolētā, daudzcentru pētījumā ar HIV inficētiem pediātriskiem pacientiem randomizēti tika salīdzinātas shēmas, kad lamivudīns un abakavīrs tiek lietots vienu vai divas reizes dienā. Pētījumā ARROW (COL105677) tika iekļauti 1206 bērni vecumā no trim mēnešiem līdz 17 gadiem, kuriem devas saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas ārstēšanas vadlīnijām par devām (*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006*) tika noteiktas atkarībā no ķermeņa masas. Pēc 36 nedēļām, kuru laikā tika izmantota shēma ar abakavīra un lamivudīna lietošanu divas reizes dienā, 669 piemērotie pacienti tika randomizēti vai nu turpmākai zāļu lietošanai divas reizes dienā, vai abakavīra un lamivudīna lietošanai vienu reizi dienā vismaz 96 nedēļas ilgi.

Jāatzīmē, ka klīniskie dati par bērniem līdz viena gada vecumam šajā pētījumā nebija pieejami. Rezultāti ir apkopoti nākamajā tabulā.

Pētījuma ARROW 48. un 96. nedēļā novērotā viroloģiskā atbildreakcija, pamatojoties uz HIV RNS līmeni < 80 kopiju/ml plazmas, salīdzinot randomizētu abakavīra un lamivudīna kombinācijas lietošanu vienu vai divas reizes dienā (saskaņā ar analīzes rezultātiem)

	Divas reizes dienā n (%)	Vienu reizi dienā n (%)
0. nedēļā (pēc ≥ 36 nedēļas ilgās ārstēšanas)		
Plazmas HIV-1 RNS < 80 kopiju/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Riska atšķirība (salīdzinot lietošanu vienu un divas reizes dienā)	-4,8 % (95 % TI -11,5% līdz +1,9%), p = 0,16	
48. nedēļā		
Plazmas HIV-1 RNS < 80 kopiju/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Riska atšķirība (salīdzinot lietošanu vienu un divas reizes dienā)	-1,6 % (95 % TI -8,4% līdz +5,2%), p = 0,65	
96. nedēļā		
Plazmas HIV-1 RNS < 80 kopiju/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Riska atšķirība (salīdzinot lietošanu vienu un divas reizes dienā)	-2,3 % (95 % TI -9,3% līdz +4,7%), p = 0,52	

Grupā, kas abakavīru un lamivudīnu lietoja vienu reizi dienā, tika konstatēts, ka šāda lietošana ir līdzvērtīga lietošanai divas reizes dienā, balstoties uz iepriekš definēto vismaz līdzvērtīgas efektivitātes robežu -12 % attiecībā uz primāro mērķa kritēriju < 80 kopiju/ml 48. nedēļā un 96. nedēļā (sekundārais mērķa kritērijs), kā arī visām pārējām pārbaudītajām sliekšņa vērtībām (< 200, < 400 un 1000 kopiju/ml), kas labi iekļāvās šajās vismaz līdzvērtīgas efektivitātes robežās. Apakšgrupu heterogenitātes analīze, salīdzinot lietošanu vienu un divas reizes dienā, nav pierādījusi, ka dzimumam, vecumam vai vīrusu slodzei randomizēšanas laikā būtu nozīmīga ietekme uz rezultātiem. Secinājumi apstiprināja vismaz līdzvērtīgu efektivitāti neatkarīgi no analīzes metodes.

Atsevišķā pētījumā, kurā tika salīdzinātas nemaskētas NRTI kombinācijas (ar vai bez maskētas nelfinavīra klātbūtnes kombinācijās) bērniem, pacientu īpatsvars, kuriem pēc 48 nedēļām HIV-1 RNS bija ≤400 kopijām/ml, bija lielāks grupā, kas tika ārstēta ar abakavīru un lamivudīnu (71%) vai abakavīru un zidovudīnu (60%), salīdzinot ar tiem, kas saņēma lamivudīnu un zidovudīnu (47%) [p=0,09, ārstēt paredzētās populācijas analīze]. Līdzīgi bērnu īpatsvars, kuriem pēc 48 nedēļām HIV-1 RNS bija ≤50 kopijām/ml, bija lielāks grupā, kas tika ārstēta ar abakavīru saturošām kombinācijām (attiecīgi 53%, 42% un 28%, p=0,07).

Farmakokinētikas pētījumā (PENTA 15) četri viroloģiski kontrolēti pacienti līdz 12 mēnešu vecumam tika pārcelti no abakavīra un lamivudīna iekšķīgi lietojamā šķīduma lietošanas divas reizes dienā uz tā lietošanu vienu reizi dienā. 48. nedēļā trijiem pacientiem bija nenosakāma vīrusu slodze, un vienam pacientam plazmā bija 900 HIV RNS kopiju/ml. Šiem pacientiem netika novērotas nekādas ar drošumu saistītas problēmas.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Abakavīrs ātri un labi uzsūcas pēc perorālas ievades. Absolūtā perorāli ievadīta abakavīra biopieejamība pieaugušajiem ir aptuveni 83%. Pēc perorālas ievades vidējais laiks (t_{max}) līdz maksimālai abakavīra koncentrācijai serumā ir apmēram 1,5 stundas tabletēm un apmēram 1,0 stunda šķīdumam.

Nav novērotas atšķirības starp AUC tabletēm un šķīdumam. Terapeitiskās devās (300 mg divas reizes dienā) pacientiem abakavīra plato fāzes vidējie (CV) C_{max} un C_{min} plazmā ir attiecīgi apmēram 3,0 µg/ml (30%) un 0,01 µg/ml (99%). Vidējais (CV) AUC 12 stundu dozēšanas intervālam ir

6,02 µg.h/ml (29%), kas ir ekvivalents dienas AUC apmēram 12,0 µg.h/ml. C_{max} vērtība iekšķīgi lietojamam šķīdumam ir nedaudz lielāka nekā tabletēm. Pēc 600 mg abakavīra tablešu lietošanas, vidējais (CV) abakavīra C_{max} bija aptuveni 4,26 µg/ml (28%) un vidējais (CV) AUC_{∞} bija 11,95 µg.h/ml (21%).

Ēdiens aizkavēja absorbciju un samazināja C_{max} , bet neietekmēja kopējo plazmas koncentrāciju (AUC). Tādēļ Ziagen var lietot gan kopā ar ēdienu, gan atsevišķi.

Izkliede

Pēc intravenozas ievades šķietamais izkļiedes tilpums bija apmēram 0,8 l/kg, norādot, ka abakavīrs brīvi penetrē organisma audos.

Pētījumi par ar HIV inficētiem pacientiem ir pierādījuši, ka abakavīram ir laba penetrācija CSŠ, ar CSŠ un plazmas AUC attiecību no 30 līdz 44%. Novērotās maksimālo koncentrāciju vērtības bija 9 reizes lielākas nekā IC_{50} abakavīram- 0,08 µg/ml vai 0,26 µM, ja abakavīrs tika lietots pa 600 mg divreiz dienā.

Pētot saistīšanos ar plazmas proteīniem *in vitro*, atklāts, ka abakavīrs terapeitiskās koncentrācijās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām saistās maz vai mēreni (~49%). Tas norāda, ka ir maz ticama mijiedarbība ar citiem medikamentiem, kas norit ar saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Abakavīra metabolisms notiek galvenokārt aknās, aptuveni 2% ievadītās devas izdalās caur nierēm neizmainītā veidā. Primāro metabolisma ceļu cilvēka organismā nodrošina alkohola dehidrogenāze un glikuronēšana, radot 5'-karboksilskābi un 5'-glikuronīdu, ko veido aptuveni 66% no lietotās devas. Metabolīti izvadās ar urīnu.

Eliminācija

Abakavīra vidējais eliminācijas pusperiods ir apmēram 1,5 stundas. Pēc vairākām iekšķīgi lietotām abakavīra devām pa 300 mg divas reizes dienā nerodas nozīmīga abakavīra akumulācija. Abakavīra eliminācija notiek ar aknu metabolisma palīdzību un sekojošu metabolītu ekskreciju galvenokārt urīnā. Metabolīti un neizmainītais abakavīrs urīnā veido aptuveni 83% no ievadītās abakavīra devas, atlikumu izvada ar fecēm.

Intracelulārā farmakokinētika

Pētījumā ar 20 ar HIV inficētiem pacientiem, kuri saņēma abakavīru 300 mg divas reizes dienā, tikai vienu devu saņemot pirms 24 stundu paraugu ņemšanas perioda, ģeometriskais vidējais karbovīra-TP intracelulārais eliminācijas pusperiods plato fāzē bija 20,6 stundas, salīdzinot ar abakavīra ģeometrisko vidējo plazmas eliminācijas pusperiodu šajā pētījumā, kas bija 2,6 stundas. Krustotā pētījumā 27 ar HIV inficētiem pacientiem lietojot 600 mg abakavīra vienu reizi dienā, intracelulārā karbovīra-TP koncentrācija bija augstāka ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max24,ss} + 99\%$ un $C_{trough} + 18\%$), nekā lietojot 300 mg abakavīra divas reizes dienā. Kopumā šie dati pamato abakavīra 600 mg lietošanu vienu reizi dienā ar HIV inficētu pacientu ārstēšanai. Turklāt, abakavīra efektivitāte un drošums, lietojot to vienu reizi dienā, ir pierādīts pivotālā klīniskā pētījumā (CNA30021- skatīt 5.1. apakšpunktu "Klīniskā pieredze").

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Abakavīrs metabolizējas galvenokārt aknās. Ir pētīta abakavīra farmakokinētika pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* rādītājs 5-6), kuri saņēma vienu 600 mg abakavīra devu; AUC vērtības mediāna (diapazons) bija 24,1 (10,4 līdz 54,8) µg.h/ml. Rezultāti rāda, ka

abakavīra AUC vidēji (90% TI) bija 1,89 reizes lielāks [1,32; 2,70] un eliminācijas pusperiods 1,58 reizes ilgāks [1,22; 2,04]. Tomēr nav iespējams sniegt galīgās rekomendācijas par devas samazināšanu pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem, jo abakavīra koncentrācija ir ļoti variabla. Abakavīru nav ieteicams lietot pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Abakavīra metabolisms notiek galvenokārt aknās, aptuveni 2% izdalās ar urīnu neizmainītā veidā. Abakavīra farmakokinētika pacientiem ar nieru slimībām terminālā stadijā ir līdzīga kā pacientiem ar normālām nieru funkcijām. Tādēļ pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav nepieciešams mainīt devu. Tā kā pieredze ir ierobežota, jāizvairās lietot Ziagen pacientiem ar nieru slimībām terminālā stadijā.

Pediātriskā populācija

Klīniskie pētījumi ar bērniem rāda, ka abakavīrs ātri un labi absorbējas no šķīduma iekšķīgai lietošanai un tablešu zāļu formām, lietojot tās bērniem. Pierādīts, ka, lietojot vienādas devas, plazmā sasniegtā abakavīra ekspozīcija abām zāļu formām ir vienāda. Bērniem, kas saskaņā ar ieteikto devu shēmu saņem abakavīra iekšķīgi lietojamo šķīdumu, plazmā sasniegtā abakavīra ekspozīcija ir līdzīga kā pieaugušajiem. Bērniem, kas saskaņā ar ieteikto devu shēmu saņem abakavīra iekšķīgi lietojamās tabletes, plazmā sasniegtā abakavīra ekspozīcija ir lielāka nekā iekšķīgi lietojamo šķīdumu saņēmušiem bērniem, jo ar tablešu formu tiek lietotas lielākas mg/kg devas.

Nav pietiekami daudz drošuma datu, lai ieteiktu Ziagen lietošanu zīdaiņiem, kas jaunāki par 3 mēnešiem. Ierobežotie pieejamie dati liecina, ka 2 mg/kg iekšķīgi lietojamā šķīduma deva jaundzimušajiem, kas jaunāki par 30 dienām, rada līdzīgu vai lielāku AUC kā 8 mg/kg iekšķīgi lietojamā šķīduma deva vecākiem bērniem.

Dati par farmakokinētiku ir iegūti trijos farmakokinētikas pētījumos (PENTA 13, PENTA 15 un ARROW FK apakšpētījumā), kur iesaistīti bērni līdz 12 gadu vecumam. Iegūtie dati ir parādīti nākamajā tabulā.

Visos pētījumos iegūto datu apkopojums par līdzsvara stāvoklī plazmā novēroto abakavīra AUC₀₋₂₄ (µg•h/ml) un iekšķīgas lietošanas vienu un divas reizes dienā statistiskais salīdzinājums

Pētījums	Vecuma grupa	Abakavīra lietošana pa 16 mg/kg vienu reizi dienā, ģeometriskā vidējā vērtība (95 % TI)	Abakavīra lietošana pa 8 mg/kg divas reizes dienā, ģeometriskā vidējā vērtība (95 % TI)	Lietošana vienu reizi dienā salīdzinājumā ar lietošanu divas reizes dienā, vidējā ģeometriskā mazāko kvadrātu attiecība (90 % TI)
ARROW FK apakšpētījums 1. daļa	3–12 gadi (n = 36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89, 1,08)
PENTA 13	2–12 gadi (n = 14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	3–36 mēneši (n = 18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

Pētījumā PENTA 15 abakavīra ģeometriskais vidējais AUC₀₋₂₄ plazmā (95 % TI) četriem pacientiem līdz 12 mēnešu vecumam, kuri no lietošanas divas reizes dienā tika pārceļti uz lietošanu vienu reizi

dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu), bija 15,9 (8,86, 28,5) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, lietojot vienu reizi dienā, un 12,7 (6,52, 24,6) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, lietojot divas reizes dienā.

Gados vecāki cilvēki

Abakavīra farmakokinētika nav pētīta pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Abakavīrs baktēriju testos nav bijis mutagēns, bet *in vitro* uzrādīja aktivitāti cilvēka limfocītu hromosomu aberāciju testā, peļu limfomas testā un *in vivo* - mikrokodolu testā. Tas saskan ar zināmo citu nukleozīdu analoģu iedarbību. Šie rezultāti norāda, ka abakavīram ir neliels hromosomu bojājuma izraisīšanas potenciāls gan *in vitro*, gan *in vivo* pie augstām pētījuma koncentrācijām.

Perorāli lietota abakavīra kancerogenitātes pētījumos ar pelēm un žurkām atklāja ļaundabīgu un labdabīgu audzēju sastopamības palielināšanos. Abām sugām ļaundabīgie audzēji radās priekšādiņas dziedzeros tēviņiem un klitora dziedzerī mātītēm, bet žurkām arī vairogdziedzerī tēviņiem un aknās, urīnpūslī, limfmezglos un zemādas audos mātītēm.

Lielākā daļa šo audzēju radās pie augstākās abakavīra devas – 330 mg/kg/dienā pelēm un 600 mg/kg/dienā žurkām. Izņēmums bija audzējs priekšādiņas dziedzeros, kas pelēm radās pie devas 110 mg/kg/dienā. Sistēmiskā ekspozīcija, pie kuras neizpaudās šie efekti, pelēm un žurkām bija attiecīgi 3 un 7 reizes lielāka nekā sistēmiskā ekspozīcija cilvēkiem terapijas laikā. Kaut arī karcinogēnais potenciāls cilvēkiem nav zināms, šie dati liecina, ka iespējamais terapijas klīniskais ieguvums attaisno iespējamo karcinogenitātes risku cilvēkiem.

Pirmsklīniskos toksikoloģijas pētījumos abakavīra terapija palielināja aknu masu žurkām un pērtiķiem. Šīs atradnes klīniskā nozīmība nav zināma. Klīniskos pētījumos nav atrasti pierādījumi, ka abakavīrs būtu hepatotoksisks. Bez tam cilvēkiem nav novērota abakavīra metabolisma autoindukcija vai citu aknās metabolizētu medikamentu metabolisma indukcija.

Pēc 2 gadus ilgas abakavīra lietošanas pelēm un žurkām tika novērota neliela miokarda deģenerācija. Sistēmiskās ekspozīcijas bija 7 līdz 24 reizes lielākas nekā sagaidāmā sistēmiskā ekspozīcija cilvēkiem. Šīs atrades klīniskā nozīmība nav noteikta.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos žurkām tika novērota toksiska iedarbība uz embriju un augli, bet trušiem tā netika novērota. Atrades ietvēra samazinātu augļa masu, augļa tūsku, skeleta variāciju/malformāciju palielināšanos, agrīnu intrauterīnu nāvi un nedzīvi dzimušo skaita palielināšanos. Nevar izdarīt secinājumus par abakavīra teratogēno potenciālu sakarā ar tā embriofetālo toksiskumu.

Auglības pētījumā ar žurkām tika atklāts, ka abakavīrs neietekmē tēviņu vai mātīšu auglību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Sorbīts 70% (E420)
Saharīna nātrija sāls
Nātrija citrāts
Bezūdens citronskābe
Metilparahidroksibenzoāts (E218)
Propilparahidroksibenzoāts (E216)
Propilēnglikols (E1520)
Maltodekstrīns
Pienskābe

Gliceriltriacetāts
Mākslīgie zemeņu un banānu aromatizatori
Attīrīts ūdens
Nātrija hidroksīds un/vai sālsskābe pH korekcijai.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pēc pudelītes pirmās atvēršanas: 2 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Ziagen šķīdums iekšķīgai lietošanai ir fasēts augsta blīvuma polietilēna pudelītēs ar bērniem neatveramu vāciņu, katrā pudelītē ir 240 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai.

Iepakojumā ir arī polietilēna šļirces adapters un 10 ml perorālās dozēšanas šļirce, kas sastāv no polipropilēna korpusa (graduēts ml) un polietilēna virzuļa.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Lai varētu precīzi izmērīt nozīmēto šķīduma iekšķīgai lietošanai devu, ir iekļauts plastmasas adapters un perorālās dozēšanas šļirce. Adapteru uzliek uz pudeles kakliņa un tam pievieno šļirci. Pudeli apgriez otrādi un ievieļ šļircē vajadzīgo daudzumu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/112/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1999. gada 8. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 21. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Apvalkotās tabletes

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

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS, TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ziagen 300 mg apvalkotās tabletes
abacavir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 300 mg abakavīra (sulfāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 apvalkotās tabletes ar dalījuma līniju

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Izņemiet pievienoto brīdinājuma kartīti, tajā ir sniegta svarīga informācija par drošumu.

BRĪDINĀJUMS. Ja rodas jebkādi simptomi, kas norāda uz paaugstinātas jutības reakciju,
NEKAVĒJOTIES sazinieties ar savu ārstu.

“Pavilkt šeit” (ar brīdinājuma kartīti)

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/112/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ziagen 300 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

TABLETES BLISTERA FOLIJAS TEKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ziagen 300 mg tabletes.
abacavir

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

ViiV Healthcare BV

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

BRĪDINĀJUMA KARTĪTES TEKSTS

1. PUSE

SVARĪGI - BRĪDINĀJUMA KARTĪTE
ZIAGEN (abakavīra) tabletes
Vienmēr nēsājiet šo kartīti sev līdz!

Tā kā Ziagen satur abakavīru, dažiem pacientiem, kuri lieto Ziagen, var attīstīties hipersensitivitātes reakcija (smaga alerģiska reakcija), kas var būt **bīstama dzīvībai**, ja Ziagen lietošana tiek turpināta. **NEKAVĒJOTIES SAZINIETIES AR SAVU ĀRSTU, lai uzzinātu, vai Jums ir jāpārtrauc lietot Ziagen, ja:**

- 1) **Jums rodas ādas izsitumi VAI**
- 2) **Jums rodas viens vai vairāki simptomi no vismaz DIVĀM sekojošām grupām:**
 - drudzis;
 - elpas trūkums, kakla sāpes vai klepus
 - slikta dūša vai vemšana, vai caureja, vai sāpes vēderā
 - stiprs nogurums vai sāpes dažādās ķermeņa vietās, vai slikta vispārējā pašsajūta

Ja Jūs esat pārtraucis Ziagen lietošanu šīs reakcijas dēļ, Jūs vairs **NEKAD NEDRĪKSTAT LIETOT** Ziagen vai kādu citu abakavīru saturošu medikamentu (piem., Kivexa, Trizivir vai Triumeq), jo tas var **dažu stundu laikā** izraisīt dzīvībai bīstamu asinsspiediena pazemināšanos vai nāvi.

(skatīt kartītes otru pusi)

2. PUSE

Jums nekavējoties jāsaazinās ar savu ārstu, ja Jūs domājat, ka Jums ir hipersensitivitātes reakcija pret Ziagen. Lūdzu, uzrakstiet zemāk informāciju par savu ārstu :

Ārsta uzvārds:..... Tālrunis:.....

Ja Jūsu ārsts nav pieejams, Jums nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība citur (piem., tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļā).

Lai iegūtu vispārēju informāciju par Ziagen, sazinieties ar GlaxoSmithKline pa tālruni (šeit tiks ievietots vietējās pārstāvniecības nosaukums un tālruņa numurs)

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS - ŠĶĪDUMS IEKŠĶĪGAI LIETOŠANAI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ziagen 20 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
abacavir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 20 mg abakavīra (sulfāta veidā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Citas sastāvdaļas ir arī sorbīts (340 mg/ml, E420), metilparahidroksibenzoāts (E218), propilparahidroksibenzoāts (E216) un propilēnglikols (E1520). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

240 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Izņemiet pievienoto brīdinājuma kartīti, tajā ir sniegta svarīga informācija par drošumu.

BRĪDINĀJUMS. Ja rodas jebkādi simptomi, kas norāda uz paaugstinātas jutības reakciju, NEKAVĒJOTIES sazinieties ar savu ārstu.

“Pavilkst šeit” (ar brīdinājuma kartīti)

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Iznīcināt divus mēnešus pēc pudeles pirmās atvēršanas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/112/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ziagen 20 mg/ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE - ŠĶĪDUMS IEKŠĶĪGAI LIETOŠANAI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ziagen 20 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
abacavir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 20 mg abakavīra (sulfāta veidā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Citas sastāvdaļas ir arī sorbīts (340 mg/ml, E420), metilparahidroksibenzoāts (E218), propilparahidroksibenzoāts (E216) un propilēnglikols (E1520). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

240 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Iznīcināt divus mēnešus pēc pudeles pirmās atvēršanas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/112/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ziagen 20 mg/ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

BRĪDINĀJUMA KARTĪTES TEKSTS

1. PUSE

<p style="text-align: center;">SVARĪGI - BRĪDINĀJUMA KARTĪTE ZIAGEN (abakavīra) šķīdums iekšķīgai lietošanai Vienmēr nēsājiet šo kartīti sev līdzi!</p>
--

Tā kā Ziagen satur abakavīru, dažiem pacientiem, kuri lieto Ziagen, var attīstīties hipersensitivitātes reakcija (smaga alerģiska reakcija), kas var būt **bīstama dzīvībai**, ja Ziagen lietošana tiek turpināta. **NEKAVĒJOTIES SAZINIETIES AR SAVU ĀRSTU, lai uzzinātu, vai Jums ir jāpārtrauc lietot Ziagen, ja:**

- 1) **Jums rodas ādas izsitumi VAI**
- 2) **Jums rodas viens vai vairāki simptomi no vismaz DIVĀM sekojošām grupām:**
 - drudzis
 - elpas trūkums, kakla sāpes vai klepus
 - slikta dūša vai vemšana, vai caureja, vai sāpes vēderā
 - stiprs nogurums vai sāpes dažādās ķermeņa vietās, vai slikta vispārējā pašsajūta

Ja Jūs esat pārtraucis Ziagen lietošanu šīs reakcijas dēļ, Jūs vairs **NEKAD NEDRĪKSTAT LIETOT** Ziagen vai kādu citu abakavīru saturošu medikamentu (piem., Kivexa, Trizivir vai Triumeq), jo tas var **dažu stundu laikā** izraisīt dzīvībai bīstamu asinsspiediena pazemināšanos vai nāvi.

(skatīt kartītes otru pusi)

2. PUSE

Jums nekavējoties jāsaazinās ar savu ārstu, ja Jūs domājat, ka Jums ir hipersensitivitātes reakcija pret Ziagen. Lūdzu, uzrakstiet zemāk informāciju par savu ārstu :

Ārsta uzvārds:..... Tālrunis:.....

Ja Jūsu ārsts nav pieejams, Jums nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība citur (piem., tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļā).

Lai iegūtu vispārēju informāciju par Ziagen, sazinieties ar pa tālruni (šeit tiks ievietots vietējās pārstāvniecības nosaukums un tālruņa numurs)

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Ziagen 300 mg apvalkotās tabletes *abacavirum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

SVARĪGI — paaugstinātas jutības reakcijas

Ziagen satur abakavīru (kas ir arī tādu zāļu kā **Kivexa**, **Triumeq** un **Trizivir** aktīvā viela). Dažiem cilvēkiem, kuri lieto abakavīru, var rasties **paaugstinātas jutības reakcija** (nopietna alerģiska reakcija), kura var būt dzīvībai bīstama, ja viņi turpina lietot abakavīru saturošas zāles.

Jums uzmanīgi jāizlasa visa informācija, kas sniegta zem virsraksta “Paaugstinātas jutības reakcijas” 4. punktā.

Ziagen iepakojumā ir **brīdinājuma kartīte**, kuras uzdevums ir atgādināt Jums un medicīniskajam personālam par paaugstinātu jutību pret abakavīru. **Izņemiet šo kartīti un vienmēr nēsājiet sev līdz.**

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ziagen un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ziagen lietošanas
3. Kā lietot Ziagen
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ziagen
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ziagen un kādam nolūkam to lieto

Ziagen lieto HIV (cilvēka imūndeficīta vīrusa) infekcijas ārstēšanai.

Ziagen aktīvā viela ir abakavīrs. Abakavīrs pieder antiretrovīrusu zāļu grupai, ko sauc par *nukleozīdu analogu reversās transkriptāzes inhibitoriem* (NRTI).

Ziagen pilnībā neizārstē HIV infekciju, bet samazina vīrusu daudzumu organismā un neļauj tam palielināties. Ziagen arī palielina CD4 šūnu skaitu asinīs. CD4 šūnas ir leukocītu veids, kam ir svarīga loma, palīdzot Jūsu organismam cīnīties ar infekciju.

Visi cilvēki uz ārstēšanu ar Ziagen nereaģē vienādi. Jūsu ārsts sekos līdz ārstēšanas efektivitātei.

2. Kas Jums jāzina pirms Ziagen lietošanas

Nelietojiet Ziagen šādos gadījumos

- Ja Jums ir **alerģija** (*paaugstināta jutība*) pret abakavīru (vai kādām citām abakavīru saturošām zālēm, piemēram, **Trizivir**, **Triumeq** vai **Kivexa**) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Uzmanīgi izlasiet visu informāciju par paaugstinātas jutības reakcijām 4. punktā.

Ja domājat, ka tas ir attiecināms uz Jums, **konsultējieties ar ārstu.**

Īpaša piesardzība, lietojot Ziagen, nepieciešama šādos gadījumos

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto Ziagen HIV ārstēšanai, ir lielāks nopietnu blakusparādību risks. Jums jāapzinās šāds papildu risks:

- ja Jums ir **vidēji smaga vai smaga aknu slimība**;
- ja Jums jebkad ir bijusi **aknu slimība**, arī B vai C hepatīts;
- ja Jums ir izteikta **aptaukošanās** (īpaši, ja esat sievietē);
- ja Jums ir **smaga nieru slimība**.

Aprunājieties ar ārstu, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums. Jums zāļu lietošanas laikā var būt jāveic papildu pārbaudes, arī asins analīzes. **Vairāk informācijas skatīt 4. punktā.**

Paaugstinātas jutības reakcijas pret abakavīru

Arī pacientiem, kuriem nav HLA-B*5701 gēna, tomēr var rasties **paaugstinātas jutības reakcija** (nopietna alerģiska reakcija).

Uzmanīgi izlasiet visu informāciju par paaugstinātas jutības reakcijām šīs lietošanas instrukcijas 4. punktā.

Sirds un asinsvadu sistēmas notikumu risks

Nevar izslēgt, ka abakavīrs var palielināt sirds un asinsvadu sistēmas notikumu risku.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir sirds un asinsvadu sistēmas darbības traucējumi, Jūs smēķējat vai ja Jums ir citas slimības, kas var palielināt sirds un asinsvadu sistēmas slimību risku, piemēram, paaugstināts asinsspiediens vai diabēts. Nepārtrauciet lietot Ziagen, ja vien to neiesaka darīt ārsts.

Pievērsiet uzmanību nozīmīgiem simptomiem

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto zāles HIV infekcijas ārstēšanai, var rasties citi iespējami nopietni traucējumi. Jums jāzina, kādām svarīgām pazīmēm un simptomiem jāpievērš uzmanība, lietojot Ziagen.

Izlasiet informāciju “Citas iespējamās blakusparādības, lietojot kombinēto terapiju HIV ārstēšanai” šīs lietošanas instrukcijas 4. punktā.

Citas zāles un Ziagen

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot augu izcelsmes zāles, vai citas zāles, ko var iegādāties bez receptes. Atcerieties pastāstīt ārstam vai farmaceitam, ja Ziagen lietošanas laikā sākat lietot jaunas zāles.

Dažas zāles mijiedarbojas ar Ziagen.

Pie tām pieder:

- **fenitoīns epilepsijas ārstēšanai.**
Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat fenitoīnu. Ārstam Ziagen lietošanas laikā var būt Jūs jānovēro;
- **metadons**, ko lieto kā **heroīna aizvietošanu**. Abakavīrs palielina ātrumu, ar kādu metadons tiek izvadīts no organisma. Ja Jūs lietojat metadonu, tiks veiktas pārbaudes, vai Jums nav radušies abstinences simptomi. Var būt nepieciešams mainīt metadona devu.
Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat metadonu.
- **riociguats**, ko lieto, lai ārstētu **paaugstinātu asinsspiedienu asinsvados**, kas asinis no sirds pārvada līdz plaušām (plaušu artērijās). Iespējams, ka ārsts samazinās Jums nepieciešamo riociguata devu, jo abakavīrs var izraisīt riociguata līmeņa paaugstināšanos asinīs.

Grūtniecība

Ziagen neiesaka lietot grūtniecības laikā. Ziagen un līdzīgas zāles var izraisīt blakusparādības vēl nedzimušiem bērniem.

Ja Jūs esat lietojusi Ziagen grūtniecības laikā, Jūsu ārsts var noteikt regulāri veikt asins analīzes un citas diagnostiskās pārbaudes, lai novērotu bērna attīstību. Bērniem, kuru mātes grūtniecības laikā lietojušas NRTI, ieguvums no aizsardzības pret HIV attaisno blakusparādību risku.

Barošana ar krūti

Sievietēm ar HIV *nav ieteicams* barot bērnu ar krūti, jo HIV infekcija ar mātes piena starpniecību var nonākt bērna organismā. Neliels daudzums Ziagen sastāvdaļu arī var nonākt mātes pienā.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas *pēc iespējas ātrāk ir jāapspiež* ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus, ja nejūtaties labi.

Svarīga informācija par kādu no Ziagen tablešu sastāvdaļām

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Ziagen

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Norijiet tabletes, uzdzerot nedaudz ūdens. Ziagen var lietot ēdienreižu laikā vai neatkarīgi no tām.

Ja nevarat norīt tableti(-es), tās var sasmalcināt un kombinēt ar nelielu daudzumu pārtikas vai dzēriena; visa deva jāiedzer uzreiz.

Regulāri sazinieties ar ārstu

Ziagen palīdz kontrolēt Jūsu stāvokli. Lai nepieļautu slimības progresēšanu, Jums tas jālieto katru dienu. Jums joprojām var rasties citas infekcijas un slimības, kas saistītas ar HIV infekciju.

Uzturiet kontaktu ar ārstu un nepārtrauciet lietot Ziagen bez ārsta ziņas.

Cik daudz zāļu lietot

Pieaugušie, pusaudži un bērni ar ķermeņa masu vismaz 25 kg

Parastā Ziagen deva ir 600 mg dienā. To var uzņemt, vai nu lietojot vienu 300 mg tableti divreiz dienā, vai divas 300 mg tabletes vienreiz dienā.

Bērni vecumā no viena gada ar ķermeņa masu mazāk kā 25 kg

Lietotā deva ir atkarīga no bērna ķermeņa masas. Ieteicamās devas ir šādas:

- **Bērni ar ķermeņa masu vismaz 20 kg un mazāk kā 25 kg:** parastā Ziagen deva ir 450 mg. To ir iespējams saņemt, saskaņā ar ārsta norādījumiem lietojot vai nu 150 mg (pusi tabletes) no rīta un 300 mg (vienu veselu tableti) vakarā, vai 450 mg (pusotru tableti) vienu reizi dienā.
- **Bērni ar ķermeņa masu vismaz 14 kg un mazāk kā 20 kg:** parastā Ziagen deva ir 300 mg. To ir iespējams saņemt, saskaņā ar ārsta norādījumiem lietojot vai nu 150 mg (pusi tabletes) divas reizes dienā, vai 300 mg (vienu veselu tableti) vienu reizi dienā.

Tableti var dalīt vienādās daļās.

Bērnu, kuri vecāki par trim mēnešiem un kuru ķermeņa masa ir mazāka par 14 kg, vai tādu cilvēku, kuriem nepieciešama par parasto mazāka deva vai kuri nevar lietot tabletes, ārstēšanai ir pieejams arī iekšķīgi lietojams šķīdums (20 mg abakavīra/ml).

Ja esat lietojis Ziagen vairāk nekā noteikts

Ja Jūs nejausi esat lietojis Ziagen vairāk nekā noteikts, pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam vai sazinieties ar tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu, lai saņemtu ieteikumus par tālāko rīcību.

Ja esat aizmirsis lietot Ziagen

Ja esat aizmirsis vienu devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Pēc tam turpiniet ārstēšanu, kā iepriekš. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ir svarīgi lietot Ziagen regulāri, jo neregulāras lietošanas gadījumā Jums var būt lielāka paaugstinātas jutības reakcijas rašanās iespēja.

Ja esat pārtraucis lietot Ziagen

Ja jebkāda iemesla dēļ esat pārtraucis lietot Ziagen, jo īpaši, ja domājat, ka Jums ir blakusparādības, vai citas slimības dēļ:

pirms atsākt lietošanu, konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts pārbaudīs, vai simptomi bija saistīti ar paaugstinātas jutības reakciju. Ja ārsts uzskatīs, ka tie varētu būt saistīti, **Jums norādīs nekad vairs nelietot Ziagen vai jebkuras citas abakavīru saturošas zāles (piemēram, Triumeq, Trizivir vai Kivexa).** Ir svarīgi ievērot šo ieteikumu.

Ja Jūsu ārsts teiks, ka Jūs varat atsākt lietot Ziagen, pirmās devas Jums var lūgt lietot vietā, kur Jums nepieciešamības gadījumā būs tūlīt pieejama medicīniskā palīdzība.

4. Iespējamās blakusparādības

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums tiek ārstēta HIV infekcija, var būt grūti noteikt, vai attiecīgais simptoms ir Ziagen vai citu lietoto zāļu blakusparādība vai HIV slimības izpausme. **Šī iemesla dēļ ir ļoti svarīgi pārrunāt ar savu ārstu visas Jūsu veselības stāvokļa izmaiņas.**

Arī pacientiem, kuriem nav HLA-B*5701 gēna, tomēr var rasties **paaugstinātas jutības reakcija** (nopietna alerģiska reakcija), kas aprakstīta šīs lietošanas instrukcijas sadaļā "Paaugstinātas jutības reakcijas".

Ir ļoti svarīgi, lai Jūs izlasītu un izprastu informāciju par šo nopietno reakciju.

Bez tālāk minētajām Ziagen blakusparādībām kombinētas HIV terapijas gadījumā var rasties arī citi traucējumi.

Ir svarīgi, lai Jūs izlasītu tālāk šajā punktā sniegto informāciju ar virsrakstu "Citas iespējamās blakusparādības kombinētas HIV terapijas gadījumā".

Paaugstinātas jutības reakcijas

Ziagen satur **abakavīru** (kas ir arī **Trizivir, Triumeq** un **Kivexa** aktīvā viela). Abakavīrs var izraisīt nopietnu alerģisku reakciju, ko sauc par paaugstinātas jutības reakciju. Šīs paaugstinātas jutības reakcijas biežāk novērotas cilvēkiem, kuri lietojuši abakavīru saturošas zāles.

Kam rodas šādas reakcijas?

Ikvienam Ziagen lietotājam var rasties paaugstinātas jutības reakcija pret abakavīru, un tā var būt bīstama dzīvībai, ja tiek turpināta Ziagen lietošana.

Ja Jums ir **HLA-B*5701** gēns, šādas reakcijas rašanās iespējamība ir lielāka (taču reakcija var būt arī tad, ja Jums nav šī gēna). Pirms Ziagen parakstīšanas Jums vajadzētu būt noteiktam šim gēnam. **Ja zināt, ka Jums ir šis gēns, pirms Ziagen lietošanas informējiet par to ārstu.** Aptuveni 3 – 4 no katriem 100 pacientiem, kuri klīniskā pētījumā lietoja abakavīru un kuriem nebija HLA-B*5701 gēna, radās paaugstinātas jutības reakcija.

Kādi ir simptomi?

Biežākie simptomi ir:

- **drudzis** (augsta temperatūra) un **izsitumi uz ādas**.

Citi bieži simptomi ir:

- slikta dūša, vemšana, caureja, vēdersāpes, izteikts nogurums.

Citi simptomi ir šādi:

sāpes locītavās vai muskuļos, kakla pietūkums, elpas trūkums, sāpes kaklā, klepus, epizodiskas galvassāpes, acu iekaisums (konjunktivīts), čūlas mutes dobumā, zems asinsspiediens, tirpšana vai nejutīgums plaukstās un pēdās.

Kad rodas šādas reakcijas?

Paaugstinātas jutības reakcijas var sākties jebkurā brīdī Ziagen terapijas laikā, taču lielāka to rašanās iespējamība ir pirmajās 6 ārstēšanas nedēļās.

Ja rūpējaties par bērnu, kurš tiek ārstēts ar Ziagen, ir svarīgi, lai Jūs izprastu informāciju par šo paaugstinātas jutības reakciju. Ja Jūsu bērnam rodas tālāk aprakstītie simptomi, ir svarīgi rīkoties saskaņā ar norādījumiem.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu:

1. **ja Jums rodas izsitumi uz ādas VAI**
2. **ja Jums rodas simptomi no vismaz 2 tālāk minētajām grupām:**
 - drudzis;
 - elpas trūkums, sāpes kaklā vai klepus;
 - slikta dūša vai vemšana, caureja vai vēdersāpes;
 - izteikts nogurums vai sāpes dažādās ķermeņa vietās, vai slikta vispārējā pašsajūta.

Jūsu ārsts Jums var ieteikt pārtraukt lietot Ziagen.

Ja esat pārtraucis lietot Ziagen

Ja esat pārtraucis lietot Ziagen paaugstinātas jutības reakcijas dēļ, **Jūs NEKĀDĀ GADĪJUMĀ NEDRĪKSTAT ATKĀRTOTI lietot Ziagen vai jebkuras citas abakavīru saturošas zāles (piemēram, Trizivir, Triumeq vai Kivexa).** Pretējā gadījumā Jums dažu stundu laikā iespējama bīstama asinsspiediena pazemināšanās, kā rezultātā var iestāties nāve.

Ja jebkāda iemesla dēļ esat pārtraucis lietot Ziagen, jo īpaši, ja domājat, ka Jums ir blakusparādības, vai citas slimības dēļ:

pirms atsākt lietošanu, konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts pārbaudīs, vai simptomi bija saistīti ar paaugstinātas jutības reakciju. Ja ārsts uzskatīs, ka tā varētu būt, **Jums norādīs nekad vairs nelietot Ziagen vai jebkuras citas abakavīru saturošas zāles (piemēram, Trizivir, Triumeq vai Kivexa).** Ir svarīgi ievērot šo ieteikumu.

Dažkārt reakcijas pēc abakavīra lietošanas atsākšanas radušās cilvēkiem, kuriem pirms lietošanas pārtraukšanas bijis tikai viens brīdinājuma kartītē norādītais simptoms.

Ļoti retos gadījumos reakcijas pēc abakavīra lietošanas atsākšanas radušās cilvēkiem, kuriem pirms lietošanas pārtraukšanas nav bijis neviena simptoma.

Ja Jūsu ārsts teiks, ka Jūs varat atsākt lietot Ziagen, pirmās devas Jums var lūgt lietot vietā, kur Jums nepieciešamības gadījumā būs tūlīt pieejama medicīniskā palīdzība.

Ja Jums ir paaugstināta jutība pret Ziagen, atdodiet visas neizlietotās Ziagen tabletes atpakaļ, lai tās tiktu likvidētas drošā veidā. Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ziagen iepakojumā ir **brīdinājuma kartīte**, lai atgādinātu Jums un medicīnas darbiniekiem par paaugstinātas jutības reakcijām. **Atdaliet šo kartīti un vienmēr nēsājiet to sev līdzi.**

Biežas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 10** cilvēkiem:

- paaugstinātas jutības reakcija;
- slikta dūša (*nelabums*);
- galvassāpes;
- vemšana;
- caureja;
- ēstgribas zudums;
- nogurums, enerģijas trūkums;
- drudzis (augsta temperatūra)
- izsitumi uz ādas.

Retas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 1000** cilvēkiem:

- aizkuņģa dziedzera iekaisums (*pankreatīts*).

Ļoti retas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 10 000** cilvēkiem:

- izsitumi uz ādas, kas var veidot pūšļus un izskatīties kā nelieli mērķi (tumšs laukums vidū, ko aptver bālāka zona, ar tumšu gredzenu ap malu) (*erythema multiforme*);
- izplatīti izsitumi ar pūšļiem un ādas lobīšanos, jo īpaši ap muti, degunu, acīm un dzimumorgāniem (*Stīvensa-Džonsona sindroms*), un smagāka forma, kad rodas plaša ādas lobīšanās, kas skar vairāk nekā 30% ķermeņa virsmas (*toksiskā epidermas nekrolīze*);
- laktacidoze (pārāk liels pienskābes daudzums asinīs).

Ja pamanāt jebkuru no šiem simptomiem, steidzami sazinieties ar ārstu.

Ja Jums rodas blakusparādības

Ja Jūs novērojat kādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi vai apgrūtina Jūs, lūdzu, **izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.**

Citas iespējamās blakusparādības kombinētās HIV terapijas gadījumā

Ziagen ietveroša kombinētā terapija HIV ārstēšanas laikā var izraisīt citu traucējumu rašanos.

Infekcijas un iekaisuma simptomi

Iespējams senu infekciju uzliesmojums

Cilvēkiem ar progresējošu HIV infekciju (AIDS) ir novājināta imūnsistēma, un viņiem ir lielāka nopietnu (oportūnistisku) infekciju rašanās iespējamība. Uzsākot šādu cilvēku ārstēšanu, viņiem var uzliesmot senas, slēptas infekcijas, izraisot iekaisuma pazīmes un simptomus. Iespējams, ka šādu simptomu rašanās cēlonis ir organisma imūnsistēmas nostiprināšanās tiktāl, ka organisms sāk cīņu ar šīm infekcijām.

Simptomi parasti ir **drudzis** kopā ar kādu no turpmāk minētajām pazīmēm:

- galvassāpes;
- vēdera sāpes;
- apgrūtināta elpošana.

Retos gadījumos, imūnsistēmai nostiprinoties, tā var uzbrukt arī veselīgiem ķermeņa audiem (*autoimūni traucējumi*). Autoimūnu traucējumu simptomi var rasties daudzus mēnešus pēc tam, kad uzsākāt zāļu lietošanu HIV infekcijas ārstēšanai. Simptomi var būt šādi:

- sirdsklauves (ātra vai neregulāra sirdsdarbība) vai trīce,
- hiperaktivitāte (pārmērīgs nemiers un kustīgums),
- vājums, kas sākas plaukstās un pēdās un izplatās uz augšu rumpja virzienā.

Ja Jums Ziagen lietošanas laikā rodas jebkādi infekcijas simptomi, **nekavējoties informējiet par to ārstu**. Nelietojiet citas zāles infekcijas ārstēšanai, nekonsultējoties ar ārstu.

Jums var rasties problēmas ar kauliem

Dažiem cilvēkiem, kas lieto kombinētu terapiju HIV ārstēšanai, rodas stāvoklis, ko dēvē par *osteonekrozi*. Tā gadījumā atmirst kaulaudu daļas nepietiekamas asinsapgādes dēļ. Lielāka šī stāvokļa rašanās iespējamība ir cilvēkiem:

- kas kombinēto terapiju lietojuši ilgstoši;
- kas vienlaikus lieto kortikosteroīdu grupas pretiekaisuma līdzekļus;
- kas lieto alkoholu;
- kam ir ļoti novājināta imūnsistēma;
- kam ir liekā ķermeņa masa.

Osteonekrozes pazīmes ir šādas:

- stīvums locītavās;
- sāpes un smelgšana (īpaši gurnos, ceļgalos vai plecos);
- apgrūtinātas kustības.

Ja konstatējat kādu no šiem simptomiem, **ziņojiet par to savam ārstam**.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ziagen

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos.

Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ziagen satur

Katra Ziagen apvalkotā tablete ar dalījuma līniju satur 300 mg aktīvās vielas abakavīra (sulfāta veidā).

Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, nātrija cietes glikolāts, magnija stearāts un bezūdens koloidālais silīcija dioksīds tabletes kodolā. Tabletes apvalks satur triacetīnu, metilhidroksipropilcelulozi, titāna dioksīdu, polisorbātu 80 un dzelteni dzelzs oksīdu.

Ziagen ārējais izskats un iepakojums

Ziagen apvalkotajām tabletēm abās pusēs ir iegravēts ‘GX 623’. Tabletes ar dalījuma līniju ir dzeltenas, veidotas kapsulas formā un iepakotas blisteros pa 60 tabletēm.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Ziagen 20 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai *abacavirum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

SVARĪGI — paaugstinātas jutības reakcijas

Ziagen satur abakavīru (kas ir arī tādu zāļu kā **Kivexa**, **Triumeq** un **Trizivir** aktīvā viela). Dažiem cilvēkiem, kuri lieto abakavīru, var rasties **paaugstinātas jutības reakcija** (nopietna alerģiska reakcija), kura var būt dzīvībai bīstama, ja viņi turpina lietot abakavīru saturošas zāles.

Jums uzmanīgi jāizlasa visa informācija, kas sniegta zem virsraksta “Paaugstinātas jutības reakcijas” 4. punktā.

Ziagen iepakojumā ir **brīdinājuma kartīte**, kuras uzdevums ir atgādināt Jums un medicīniskajam personālam par paaugstinātu jutību pret abakavīru. **Izņemiet šo kartīti un vienmēr nēsājiet sev līdz.**

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ziagen un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ziagen lietošanas
3. Kā lietot Ziagen
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ziagen
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ziagen un kādam nolūkam to lieto

Ziagen lieto HIV (cilvēka imūndeficīta vīrusa) infekcijas ārstēšanai.

Ziagen aktīvā viela ir abakavīrs. Abakavīrs pieder antiretrovīrusu zāļu grupai, ko sauc par *nukleozīdu analogu reversās transkriptāzes inhibitoriem* (NRTI).

Ziagen pilnībā neizārstē HIV infekciju, bet samazina vīrusu daudzumu organismā un neļauj tam atkal palielināties. Ziagen arī palielina CD4 šūnu skaitu asinīs. CD4 šūnas ir leikocītu veids, kam ir svarīga loma, palīdzot Jūsu organismam cīnīties ar infekciju.

Visi cilvēki uz ārstēšanu ar Ziagen nereaģē vienādi. Jūsu ārsts sekos līdz ārstēšanas efektivitātei.

2. Kas Jums jāzina pirms Ziagen lietošanas

Nelietojiet Ziagen šādos gadījumos

- Ja Jums ir **alerģija** (*paaugstināta jutība*) pret abakavīru (vai kādām citām abakavīru saturošām zālēm, piemēram, **Trizivir**, **Triumeq** vai **Kivexa**) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Uzmanīgi izlasiet visu informāciju par paaugstinātas jutības reakcijām 4. punktā.

Ja domājat, ka tas ir attiecināms uz Jums, **konsultējieties ar ārstu.**

Īpaša piesardzība, lietojot Ziagen, nepieciešama šādos gadījumos

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto Ziagen HIV ārstēšanai, ir lielāks nopietnu blakusparādību risks. Jums jāapzinās šāds papildu risks:

- ja Jums ir **vidēji smaga vai smaga aknu slimība**;
- ja Jums jebkad ir bijusi **aknu slimība**, arī B vai C hepatīts;
- ja Jums ir izteikta **aptaukošanās** (īpaši, ja esat sievietē);
- ja Jums ir **smaga nieru slimība**.

Aprunājieties ar ārstu, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums. Jums zāļu lietošanas laikā var būt jāveic papildu pārbaudes, arī asins analīzes. **Vairāk informācijas skatīt 4. punktā.**

Paaugstinātas jutības reakcijas pret abakavīru

Arī pacientiem, kuriem nav HLA-B*5701 gēna, tomēr var rasties **paaugstinātas jutības reakcija** (nopietna alerģiska reakcija).

Uzmanīgi izlasiet visu informāciju par paaugstinātas jutības reakcijām šīs lietošanas instrukcijas 4. punktā.

Sirds un asinsvadu sistēmas notikumu risks

Nevar izslēgt, ka abakavīrs var palielināt sirds un asinsvadu sistēmas notikumu risku.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir sirds un asinsvadu sistēmas darbības traucējumi, Jūs smēķējat vai ja Jums ir citas slimības, kas var palielināt sirds un asinsvadu sistēmas slimību risku, piemēram, paaugstināts asinsspiediens vai diabēts. Nepārtrauciet lietot Ziagen, ja vien to neiesaka darīt ārsts.

Pievērsiet uzmanību nozīmīgiem simptomiem

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto zāles HIV infekcijas ārstēšanai, var rasties citi iespējami nopietni traucējumi. Jums jāzina, kādām svarīgām pazīmēm un simptomiem jāpievērš uzmanība, lietojot Ziagen.

Izlasiet informāciju “Citas iespējamās blakusparādības, lietojot kombinēto terapiju HIV ārstēšanai” šīs lietošanas instrukcijas 4. punktā.

Citas zāles un Ziagen

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot augu izcelsmes zāles, vai citas zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Atcerieties pastāstīt ārstam vai farmaceitam, ja Ziagen lietošanas laikā sākat lietot jaunas zāles.

Dažas zāles mijiedarbojas ar Ziagen.

Pie tām pieder:

- **fenitoīns epilepsijas ārstēšanai.**
Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat fenitoīnu. Ārstam Ziagen lietošanas laikā var būt Jūs jānovēro;
- **metadons**, ko lieto kā **heroīna aizvietošanu**. Abakavīrs palielina ātrumu, ar kādu metadons tiek izvadīts no organisma. Ja Jūs lietojat metadonu, tiks veiktas pārbaudes, vai Jums nav radušies abstinences simptomi. Var būt nepieciešams mainīt metadona devu.
Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat metadonu.
- **riociguats**, ko lieto, lai ārstētu **paaugstinātu asinsspiedienu asinsvados**, kas asinis no sirds pārvada līdz plaušām (plaušu artērijās). Iespējams, ka ārsts samazinās Jums nepieciešamo riociguata devu, jo abakavīrs var izraisīt riociguata līmeņa paaugstināšanos asinīs.

Grūtniecība

Ziagen neiesaka lietot grūtniecības laikā. Ziagen un līdzīgas zāles var izraisīt blakusparādības vēl nedzimušiem bērniem.

Ja Jūs esat lietojusi Ziagen grūtniecības laikā, Jūsu ārsts var noteikt regulāri veikt asins analīzes un citas diagnostiskās pārbaudes, lai novērotu bērna attīstību. Bērniem, kuru mātes grūtniecības laikā lietojušas NRTI, ieguvums no aizsardzības pret HIV attaisno blakusparādību risku.

Barošana ar krūti

Sievietēm ar HIV *nav ieteicams* barot bērnu ar krūti, jo HIV infekcija ar mātes piena starpniecību var nonākt bērna organismā. Neliels daudzums Ziagen sastāvdaļu arī var nonākt mātes pienā.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas *pēc iespējas ātrāk* ir *jāapspiež* ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus, ja Jūs nejūtaties labi.

Svarīga informācija par kādu no Ziagen šķīduma iekšķīgai lietošanai sastāvdaļām

Šīs zāles satur saldinātāju sorbītu (aptuveni 5 g katrā 15 ml devā), kam var būt viegla caureju izraisošā iedarbība. Nelietojiet sorbītu saturošas zāles, ja Jums ir iedzimta fruktozes nepanesība. Sorbīta enerģētiskā vērtība ir 2,6 kcal/g.

Ziagen satur arī konservantus (*parahidroksibenzoātus*), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams, vēlīnas).

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Ziagen šķīdums iekšķīgai lietošanai satur 50 mg/ml propilēnglikola. Lietojot saskaņā ar ieteikumiem par devām, katra 15 ml deva satur apmēram 750 mg propilēnglikola.

- Ja Jūsu bērns ir jaunāks par 5 gadiem, pirms šo zāļu došanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, it īpaši, ja bērns lieto citas zāles, kas satur propilēnglikolu vai alkoholu.
- Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, nelietojiet šīs zāles, ja vien to nav ieteicis ārsts. Ārsts Jums var veikt papildu pārbaudes šo zāļu lietošanas laikā.
- Ja Jums ir aknu vai nieru slimība, nelietojiet šīs zāles, ja vien to nav ieteicis ārsts. Ārsts Jums var veikt papildu pārbaudes šo zāļu lietošanas laikā.

3. Kā lietot Ziagen

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Ziagen var lietot ēdienreižu laikā vai neatkarīgi no tām.

Regulāri sazinieties ar ārstu

Ziagen palīdz kontrolēt Jūsu stāvokli. Lai nepieļautu slimības progresēšanu, Jums tas jālieto katru dienu. Jums joprojām var rasties citas infekcijas un slimības, kas saistītas ar HIV infekciju.

Uzturiet kontaktu ar ārstu un nepārtrauciet lietot Ziagen bez ārsta ziņas.

Cik daudz zāļu lietot

Pieaugušie, pusaudži un bērni ar ķermeņa masu vismaz 25 kg

Parastā Ziagen deva ir 600 mg (30 ml) dienā. To var uzņemt, vai nu lietojot 300 mg (15 ml) divreiz dienā, vai 600 mg (30 ml) vienreiz dienā.

Bērni vecumā no trim mēnešiem ar ķermeņa masu mazāk kā 25 kg

Deva ir atkarīga no bērna ķermeņa masas. Ieteicamā deva ir 8 mg/kg divreiz dienā vai 16 mg/kg vienreiz dienā līdz maksimālajai kopējai dienas devai 600 mg dienā.

Kā nomērīt devu un lietot zāles

Precīzai devas nomērīšanai izmantojiet iepakojumam pievienoto šļirci iekšķīgi lietojamo zāļu dozēšanai. Pilna šļirce satur 10 ml šķīduma.

1. Noņemiet plastmasas apvalku no šļirces/adaptera.
2. **Noņemiet pudeles vāciņu.** Novietojiet to drošā vietā.
3. Noņemiet adapteru no šļirces.
4. Stingri turiet pudeli. **Iespiediet plastmasas adapteru pudeles kakliņā.**
5. Cieši **ievietojiet šļirci** adapterā.
6. Apgrieziet pudeli otrādi.
7. **Velciet uz āru šļirces virzuli**, līdz šļircē ir pirmā daļa no Jūsu pilnās devas.
8. Apgrieziet pudeli ar pareizo galu uz augšu. **Izņemiet šļirci** no adaptera.
9. **Ievietojiet šļirci mutē**, šļirces galu spiežot pret vaiga iekšpusi. **Lēni spiediet virzuli uz iekšu**, lai būtu laiks norīt zāles. **Nespiediet** pārāk stipri, jo spēcīga strūkļa pret rīkles mugurējo sienu var izraisīt aizrīšanos.
10. **Rūpīgi iztīriet šļirci pēc katras iztukšošanas.**
11. **Atkārtojiet 5.–10. punktā** aprakstītās darbības, līdz ir saņemta visa deva. *Piemēram, ja Jūsu deva ir 30 ml, Jums jālieto 3 pilnas šļirces zāļu.*
12. Pēc tam, kad saņemta visa deva, rūpīgi nomazgājiet šļirci aukstā ūdenī. Pirms atkārtotas lietošanas ļaujiet tai pilnībā nožūt.
13. Ar vāciņu cieši **aizveriet pudeli**, atstājot adapteru vietā.

Ja esat lietojis Ziagen vairāk nekā noteikts

Ja Jūs nejauši esat lietojis Ziagen vairāk nekā noteikts, pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam vai sazinieties ar tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu, lai saņemtu ieteikumus par tālāko rīcību.

Ja esat aizmirsis lietot Ziagen

Ja esat aizmirsis vienu devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Pēc tam turpiniet ārstēšanu, kā iepriekš. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ir svarīgi lietot Ziagen regulāri, jo neregulāras lietošanas gadījumā Jums var būt lielāka paaugstinātas jutības reakcijas rašanās iespējamība.

Ja esat pārtraucis lietot Ziagen

Ja jebkāda iemesla dēļ esat pārtraucis lietot Ziagen, jo īpaši, ja domājat, ka Jums ir blakusparādības, vai citas slimības dēļ:

pirms atsākt lietošanu, konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts pārbaudīs, vai simptomi bija saistīti ar paaugstinātas jutības reakciju. Ja ārsts uzskatīs, ka tie varētu būt saistīti, **Jums norādīs nekad vairs nelietot Ziagen vai jebkuras citas abakavīru saturošas zāles (piemēram, Triumeq, Trizivir vai Kivexa).** Ir svarīgi ievērot šo ieteikumu.

Ja Jūsu ārsts teiks, ka Jūs varat atsākt lietot Ziagen, pirmās devas Jums var lūgt lietot vietā, kur Jums nepieciešamības gadījumā būs tūlīt pieejama medicīniskā palīdzība.

4. Iespējamās blakusparādības

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums tiek ārstēta HIV infekcija, var būt grūti noteikt, vai attiecīgais simptoms ir Ziagen vai citu lietoto zāļu blakusparādība vai HIV slimības izpausme. **Šī iemesla dēļ ir ļoti svarīgi pārrunāt ar savu ārstu visas Jūsu veselības stāvokļa izmaiņas.**

Arī pacientiem, kuriem nav HLA-B*5701 gēna, tomēr var rasties **paaugstinātas jutības reakcija** (nopietna alerģiska reakcija), kas aprakstīta šīs lietošanas instrukcijas sadaļā "Paaugstinātas jutības reakcijas".

Ir ļoti svarīgi, lai Jūs izlasītu un izprastu informāciju par šo nopietno reakciju.

Bez tālāk minētajām Ziagen blakusparādībām kombinētas HIV terapijas gadījumā var rasties arī citi traucējumi.

Ir svarīgi, lai Jūs izlasītu tālāk šajā punktā sniegto informāciju zem virsraksta "Citas iespējamās blakusparādības kombinētas HIV terapijas gadījumā".

Paaugstinātas jutības reakcijas

Ziagen satur **abakavīru** (kas ir arī **Trizivir**, **Triumeq** un **Kivexa** aktīvā viela). Abakavīrs var izraisīt nopietnu alerģisku reakciju, ko sauc par paaugstinātas jutības reakciju. Šīs paaugstinātas jutības reakcijas biežāk novērotas cilvēkiem, kuri lietojuši abakavīru saturošas zāles.

Kam rodas šādas reakcijas?

Ikvienam Ziagen lietotājam var rasties paaugstinātas jutības reakcija pret abakavīru, un tā var būt bīstama dzīvībai, ja tiek turpināta Ziagen lietošana.

Ja Jums ir **HLA-B*5701** gēns, šādas reakcijas rašanās iespējamība ir lielāka (taču reakcija var būt arī tad, ja Jums nav šī gēna). Pirms Ziagen parakstīšanas Jums vajadzētu būt noteiktam šim gēnam. **Ja zināt, ka Jums ir šis gēns, pirms Ziagen lietošanas informējiet par to ārstu.**

Aptuveni 3 – 4 no katriem 100 pacientiem, kuri klīniskā pētījumā lietoja abakavīru un kuriem nebija HLA-B*5701 gēna, radās paaugstinātas jutības reakcija.

Kādi ir simptomi?

Biežākie simptomi ir:

- **drudzis** (augsta temperatūra) un **izsitumi uz ādas**.

Citi bieži simptomi ir:

- slikta dūša, vemšana, caureja, vēdersāpes, izteikts nogurums.

Citi simptomi ir šādi:

sāpes locītavās vai muskuļos, kakla pietūkums, elpas trūkums, sāpes kaklā, klepus, epizodiskas galvassāpes, acu iekaisums (konjunktivīts), čūlas mutes dobumā, zems asinsspiediens, tirpšana vai nejutīgums plaukstās un pēdās.

Kad rodas šādas reakcijas?

Paaugstinātas jutības reakcijas var sākties jebkurā brīdī Ziagen terapijas laikā, taču lielāka to rašanās iespējamība ir pirmajās 6 ārstēšanas nedēļās.

Ja rūpējaties par bērnu, kurš tiek ārstēts ar Ziagen, ir svarīgi, lai Jūs izprastu informāciju par šo paaugstinātas jutības reakciju. Ja Jūsu bērnam rodas tālāk aprakstītie simptomi, ir svarīgi rīkoties saskaņā ar norādījumiem.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu:

1. **ja Jums rodas izsitumi uz ādas VAI**
2. **ja Jums rodas simptomi no vismaz 2 tālāk minētajām grupām:**
 - drudzis;
 - elpas trūkums, sāpes kaklā vai klepus;
 - slikta dūša vai vemšana, caureja vai vēdersāpes;
 - izteikts nogurums vai sāpes dažādās ķermeņa vietās, vai slikta vispārējā pašsajūta.

Jūsu ārsts Jums var ieteikt pārtraukt lietot Ziagen.

Ja esat pārtraucis lietot Ziagen

Ja esat pārtraucis lietot Ziagen paaugstinātas jutības reakcijas dēļ, **Jūs NEKĀDĀ GADĪJUMĀ NEDRĪKSTAT ATKĀRTOTI lietot Ziagen vai jebkuras citas abakavīru saturošas zāles (piemēram, Trizivir, Triumeq vai Kivexa).** Pretējā gadījumā Jums dažu stundu laikā iespējama bīstama asinsspiediena pazemināšanās, kā rezultātā var iestāties nāve.

Ja jebkāda iemesla dēļ esat pārtraucis lietot Ziagen, jo īpaši, ja domājat, ka Jums ir blakusparādības, vai citas slimības dēļ:

pirms atsākt lietošanu, konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts pārbaudīs, vai simptomi bija saistīti ar paaugstinātas jutības reakciju. Ja ārsts uzskatīs, ka tā varētu būt, **Jums norādīs nekad vairs nelietot Ziagen vai jebkuras citas abakavīru saturošas zāles (piemēram, Trizivir, Triumeq vai Kivexa).** Ir svarīgi ievērot šo ieteikumu.

Dažkārt reakcijas pēc abakavīra lietošanas atsākšanas radušās cilvēkiem, kuriem pirms lietošanas pārtraukšanas bijis tikai viens brīdinājuma kartītē norādītais simptoms.

Ļoti retos gadījumos reakcijas pēc abakavīra lietošanas atsākšanas radušās cilvēkiem, kuriem pirms lietošanas pārtraukšanas nav bijis neviena simptoma.

Ja Jūsu ārsts teiks, ka Jūs varat atsākt lietot Ziagen, pirmās devas Jums var lūgt lietot vietā, kur Jums nepieciešamības gadījumā būs tūlīt pieejama medicīniskā palīdzība.

Ja Jums ir paaugstināta jutība pret Ziagen, atdodiet visu neizlietoto Ziagen šķīdumu iekšķīgai lietošanai atpakaļ, lai tas tiktu likvidēts drošā veidā. Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ziagen iepakojumā ir **brīdinājuma kartīte**, lai atgādinātu Jums un medicīnas darbiniekiem par paaugstinātas jutības reakcijām. **Atdaliet šo kartīti un vienmēr nēsājiet to sev līdzi.**

Biežas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 10** cilvēkiem:

- paaugstinātas jutības reakcija;
- slikta dūša (*nelabums*);
- galvassāpes;
- vemšana;
- caureja;
- ēstgribas zudums;
- nogurums, enerģijas trūkums;
- drudzis (augsta temperatūra);
- izsitumi uz ādas.

Retas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 1 000** cilvēkiem:

- aizkuņģa dziedzera iekaisums (*pankreatīts*).

Ļoti retas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 10 000** cilvēkiem:

- izsitumi uz ādas, kas var veidot pūšļus un izskatīties kā nelieli mērķi (tumšs laukums vidū, ko aptver bālāka zona, ar tumšu gredzenu ap malu) (*erythema multiforme*);
- izplatīti izsitumi ar pūšļiem un ādas lobīšanos, jo īpaši ap muti, degunu, acīm un dzimumorgāniem (*Stīvensa-Džonsona sindroms*), un smagāka forma, kad rodas plaša ādas lobīšanās, kas skar vairāk nekā 30% ķermeņa virsmas (*toksiskā epidermas nekrolīze*);
- laktacidoze (pārāk liels pienskābes daudzums asinīs).

Ja pamanāt jebkuru no šiem simptomiem, steidzami sazinieties ar ārstu.

Ja Jums rodas blakusparādības

Ja Jūs novērojat kādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi vai apgrūtina Jūs, lūdzu, **izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.**

Citas iespējamās blakusparādības kombinētās HIV terapijas gadījumā

Ziagen ietveroša kombinētā terapija HIV ārstēšanas laikā var izraisīt citu traucējumu rašanos.

Infekcijas un iekaisuma simptomi

Iespējams senu infekciju uzliesmojums

Cilvēkiem ar progresējošu HIV infekciju (AIDS) ir novājināta imūnsistēma, un viņiem ir lielāka nopietnu (oportūnistisku) infekciju rašanās iespējamība. Uzsākot šādu cilvēku ārstēšanu, viņiem var uzliesmot senas, slēptas infekcijas, izraisot iekaisuma pazīmes un simptomus. Iespējams, ka šādu simptomu rašanās cēlonis ir organisma imūnsistēmas nostiprināšanās tiktāl, ka organisms sāk cīņu ar šīm infekcijām.

Simptomi parasti ir **drudzis** kopā ar kādu no turpmāk minētajām pazīmēm:

- galvassāpes;
- vēdera sāpes;
- apgrūtināta elpošana.

Retos gadījumos, imūnsistēmai nostiprinoties, tā var uzbrukt arī veselīgiem ķermeņa audiem (*autoimūni traucējumi*). Autoimūnu traucējumu simptomi var rasties daudzus mēnešus pēc tam, kad uzsākāt zāļu lietošanu HIV infekcijas ārstēšanai. Simptomi var būt šādi:

- sirdsklauves (ātra vai neregulāra sirdsdarbība) vai trīce,
- hiperaktivitāte (pārmērīgs nemiers un kustīgums),
- vājums, kas sākas plaukstās un pēdās un izplatās uz augšu rumpja virzienā.

Ja Jums Ziagen lietošanas laikā rodas jebkādi infekcijas simptomi,

nekavējoties informējiet par to ārstu. Nelietojiet citas zāles infekcijas ārstēšanai, nekonsultējoties ar ārstu.

Jums var rasties problēmas ar kauliem

Dažiem cilvēkiem, kas lieto kombinētu terapiju HIV ārstēšanai, rodas stāvoklis, ko dēvē par *osteonekrozi*. Tā gadījumā atmirst kaulaudu daļas nepietiekamas asinsapgādes dēļ. Lielāka šī stāvokļa rašanās iespējamība ir cilvēkiem:

- kas kombinēto terapiju lietojuši ilgstoši;
- kas vienlaikus lieto kortikosteroīdu grupas pretiekaisuma līdzekļus;
- kas lieto alkoholu;
- kam ir ļoti novājināta imūnsistēma;
- kam ir liekā ķermeņa masa.

Osteonekrozes pazīmes ir šādas:

- stīvums locītavās;
- sāpes un smelgšana (īpaši gurnos, ceļgalos vai plecos);
- apgrūtinātas kustības.

Ja konstatējat kādu no šiem simptomiem,

ziņojiet par to savam ārstam.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ziagen

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Šķīdums iekšķīgai lietošanai jāiznīcina divus mēnešus pēc pirmreizējas atvēršanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ziagen satur

Katrs mililitrs Ziagen šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 20 mg aktīvās vielas abakavīra (sulfāta veidā).

Citas sastāvdaļas ir 70% sorbīts (E420), saharīna nātrijs sāls, nātrijs citrāts, bezūdens citronskābe, metilparahidroksibenzoāts (E218), propilparahidroksibenzoāts (E216), propilēnglikols (E1520), maltodekstrīns, pienskābe, gliceriltriacetāts, mākslīga zemeņu un banānu aromātviela, attīrīts ūdens, nātrijs hidroksīds un/vai sālsskābe pH korekcijai.

Ziagen ārējais izskats un iepakojums

Ziagen šķīdums iekšķīgai lietošanai ir dzidrs līdz iedzeltens, kas laika gaitā var kļūt brūns, un tam ir zemeņu/banānu garša. Tas ir iepakots kastītēs, kurās ir balta polietilēna pudele ar bērniem neatveramu vāciņu. Pudelē ir 240 ml (20 mg abakavīra/ml) šķīduma. Iepakojumam pievienota 10 ml šļirce iekšķīgi lietojamā šķīduma dozēšanai un plastmasas adapters pudelei.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>