

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ziagen 300 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 300 mg abakawiru (w postaci siarczanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Tabletki z kreską dzielącą, dwuwypukłe, w kształcie kapsułek, koloru żółtego z wytłoczonym po obu stronach symbolem GX 623.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ziagen jest wskazany do stosowania w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) u dorosłych, młodzieży i dzieci (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Korzystne działanie produktu Ziagen wykazano głównie na wynikach badań z dawkowaniem dwa razy na dobę przeprowadzonych u dorosłych pacjentów dotychczas nieleczonych lekami przeciwretrowirusowymi, w skojarzonym leczeniu (patrz punkt 5.1).

Przed rozpoczęciem leczenia abakawirem powinno się przeprowadzić badanie obecności alleli HLA-B*5701 u każdego pacjenta zakażonego HIV, niezależnie od pochodzenia rasowego (patrz punkt 4.4). Abakawiru nie należy stosować u pacjentów, o których wiadomo, że są nosicielami alleli HLA-B*5701.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ziagen powinien być przepisywany przez lekarzy doświadczonych w leczeniu zakażeń wirusem HIV.

Ziagen może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

W celu zapewnienia podania pełnej dawki leku, tabletki należy połykać w całości (nierozkruszone).

Ziagen jest dostępny także jako roztwór doustny do stosowania u dzieci w wieku powyżej trzech miesięcy i o masie ciała mniejszej niż 14 kg oraz u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować tabletek.

Jeśli pacjent nie jest w stanie połykać całych tabletek, można je rozkruszyć i dodać do niewielkiej ilości półpłynnego pokarmu lub płynu, a następnie podać całą porcję bezpośrednio po przygotowaniu (patrz punkt 5.2).

Dorośli, młodzież i dzieci o masie ciała co najmniej 25 kg:

Zalecana dawka produktu Ziagen wynosi 600 mg na dobę. Może być stosowana albo jako 300 mg (jedna tabletki) dwa razy na dobę albo 600 mg (dwie tabletki) jeden raz na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.5).

Dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg:

Zaleca się dawkowanie produktu Ziagen w tabletkach w zależności od masy ciała.

Dzieci o masie ciała ≥ 20 kg do < 25 kg: zalecana dawka wynosi 450 mg na dobę. Może być podane albo 150 mg (pół tabletki) rano i 300 mg (cała tabletki) wieczorem albo 450 mg (półtorej tabletki) raz na dobę.

Dzieci o masie ciała od 14 kg do < 20 kg: zalecana dawka wynosi 300 mg na dobę. Może być podane albo 150 mg (pół tabletki) dwa razy na dobę albo 300 mg (cała tabletki) raz na dobę.

Dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy: doświadczenie kliniczne w stosowaniu u dzieci w wieku poniżej trzech miesięcy jest ograniczone i nie jest wystarczające do podania specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.2).

Pacjenci zmieniający dawkowanie ze schematu dwa razy na dobę na dawkowanie raz na dobę powinni przyjąć dawkę zalecaną raz na dobę (jak opisano powyżej) po około 12 godzinach po przyjęciu ostatniej dawki według schematu dwa razy na dobę, a następnie kontynuować dawkowanie raz na dobę (jak opisano powyżej) w przybliżeniu co 24 godziny. W razie powrotu do dawkowania dwa razy na dobę, pacjenci powinni przyjąć zalecaną dawkę według schematu dwa razy na dobę po około 24 godzinach po ostatniej dawce przyjętej według schematu raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu Ziagen u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednakże Ziagen nie jest zalecany u pacjentów w końcowym stadium choroby nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie. Nie ma jednoznacznych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (5-6 punktów w skali Child-Pugh). Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego też nie zaleca się stosowania u nich abakawiru, chyba że oceni się, że jest to konieczne. Podczas stosowania abakawiru u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby konieczne jest ściśle obserwowanie stanu pacjenta obejmujące, o ile to możliwe, monitorowanie stężenia abakawiru w osoczu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak danych farmakokinetycznych u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na abakawir lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Patrz punkty 4.4 i 4.8.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości (patrz także punkt 4.8):

Stosowanie abakawiru związane jest z ryzykiem reakcji nadwrażliwości (ang. hypersensitivity reactions, HSR) (patrz punkt 4.8) charakteryzujących się wystąpieniem gorączki i (lub) wysypki

oraz innych objawów wskazujących na zmiany wielonarządowe. Obserwowano reakcje nadwrażliwości po zastosowaniu abakawiru, niektóre z nich były zagrażające życiu, a w rzadkich przypadkach zakończyły się zgonem, kiedy nie wdrożono odpowiedniego postępowania.

Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na abakawir jest duże u pacjentów z dodatnim wynikiem badania obecności alleli HLA-B*5701. Jednakże, reakcje nadwrażliwości na abakawir były zgłaszane z mniejszą częstością u pacjentów, którzy są nosicielami tych alleli.

Z tego względu należy przestrzegać następujących zaleceń:

- Status nosicielstwa HLA-B*5701 musi zawsze być udokumentowany przed rozpoczęciem leczenia
- Nigdy nie należy rozpoczynać leczenia produktem Ziagen u pacjentów, u których występuje HLA-B*5701, ani u pacjentów, u których nie występuje HLA-B*5701 i u których podejrzewano wystąpienie reakcji nadwrażliwości na abakawir podczas wcześniejszego stosowania schematu leczenia zawierającego abakawir (np. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- **Należy natychmiast przerwać leczenie produktem Ziagen, nawet u pacjentów bez alleli HLA-B*5701, jeśli podejrzewa się wystąpienie reakcji nadwrażliwości. Opóźnienie przerwania leczenia produktem Ziagen po wystąpieniu nadwrażliwości może prowadzić do wystąpienia zagrażającej życiu reakcji.**
- Po przerwaniu leczenia produktem Ziagen z powodu podejrzenia reakcji nadwrażliwości, **pacjent nie może już nigdy przyjmować produktu Ziagen ani innych produktów leczniczych zawierających abakawir** (np. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- Ponowne rozpoczęcie stosowania produktów zawierających abakawir po podejrzeniu wystąpienia reakcji nadwrażliwości na abakawir może spowodować szybki nawrót objawów w ciągu kilku godzin. Nawrót jest zwykle cięższy niż reakcja początkowa i może wystąpić zagrażające życiu obniżenie ciśnienia tętniczego oraz zgon.
- Aby uniknąć ponownego podania abakawiru, pacjentów, u których podejrzewano wystąpienie reakcji nadwrażliwości, należy poinstruować, aby usunęły pozostałe tabletki produktu Ziagen.
- Opis kliniczny reakcji nadwrażliwości na abakawir

Reakcje nadwrażliwości na abakawir dobrze scharakteryzowano podczas badań klinicznych oraz w okresie obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu. Objawy zwykle występowały w ciągu pierwszych sześciu tygodni (mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 11 dni) od rozpoczęcia leczenia abakawirem, **choć reakcje te mogą wystąpić w dowolnym czasie w trakcie leczenia.**

Niemal wszystkie reakcje nadwrażliwości na abakawir obejmują gorączkę i (lub) wysypkę. Inne objawy przedmiotowe i podmiotowe, które obserwowano w przebiegu reakcji nadwrażliwości na abakawir, są opisane szczegółowo w punkcie 4.8 (Opis wybranych działań niepożądanych); są to między innymi objawy ze strony układu oddechowego i objawy żołądkowo-jelitowe. Istotne jest, że takie objawy **mogą prowadzić do błędnego rozpoznania reakcji nadwrażliwości jako choroby układu oddechowego (zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła) lub jako zapalenia żołądka i jelit.**

Objawy dotyczące reakcji nadwrażliwości nasilają się podczas trwania leczenia i mogą zagrażać życiu. Objawy zwykle ustępują po odstawieniu abakawiru.

Rzadko, u pacjentów, którzy przegrali leczenie abakawirem z przyczyn innych niż objawy reakcji

nadwrażliwości, występowały również zagrażające życiu reakcje w ciągu kilku godzin po ponownym rozpoczęciu leczenia abakawirem (patrz punkt 4.8, Opis wybranych działań niepożądanych). Ponowne rozpoczęcie podawania abakawiru u tych pacjentów powinno odbywać się w warunkach, gdzie pomoc medyczna jest łatwo dostępna.

Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększone stężenie lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanym etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwwirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki na dziecko.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwwirusowego mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być po części związane z opanowywaniem choroby i ze stylem życia. W niektórych przypadkach można wykazać, że stężenie lipidów zmienia się w następstwie leczenia, jednak brak przekonujących dowodów na związek pomiędzy zwiększeniem masy ciała i jakąkolwiek określoną terapią. W celu właściwego monitorowania stężeń lipidów i glukozy we krwi, należy postępować zgodnie z przyjętymi wytycznymi odnośnie leczenia zakażeń HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zapalenie trzustki

Stwierdzono przypadki zapalenia trzustki, ale związek z leczeniem abakawirem jest niepewny.

Leczenie trzema nukleozydami

U pacjentów z wysoką wiremią (> 100 000 kopii/ml) wybór leczenia skojarzonego trzema lekami - abakawirem, lamiwudyną i zydowudyną - wymaga szczególnego rozważenia (patrz punkt 5.1).

Odnotowano przypadki nieskuteczności wirusologicznej o wysokim stopniu i nagłej oporności we wczesnym stadium, kiedy abakawir był skojarzony z fumaranem disoproksylu tenofowiru i lamiwudyną w dawkowaniu jeden raz na dobę.

Choroby wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Ziagen u pacjentów ze współistniejącymi ciężkimi chorobami wątroby. Nie zaleca się stosowania produktu Ziagen u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2). U pacjentów, u których występowały uprzednio zaburzenia czynności wątroby, w tym przewlekłe

aktywne zapalenie wątroby, częściej występują zaburzenia czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego; pacjentów tych należy kontrolować zgodnie z przyjętymi w praktyce standardami. Jeżeli są dowody na pogorszenie przebiegu choroby wątroby u tych pacjentów, należy rozważyć przerwanie bądź zakończenie leczenia.

Pacjenci z jednoczesnym przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, poddawanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się zgonem reakcji niepożądanych ze strony wątroby. Jeżeli jednocześnie stosowane są leki przeciwwirusowe w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów.

Choroby nerek

Produktu Ziagen nie należy podawać pacjentom w końcowym stadium choroby nerek (patrz punkt 5.2).

Substancje pomocnicze

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w sytuacji poprawy czynności układu immunologicznego pacjenta (reaktywacji immunologicznej); jednakże zgłaszany czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i te zdarzenia mogą pojawić się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu CART. Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zakażenia oportunistyczne

U pacjentów otrzymujących produkt Ziagen lub inne leki przeciwretrowirusowe mogą w dalszym ciągu rozwijać się zakażenia oportunistyczne i inne powikłania zakażenia wirusem HIV. Dlatego też pacjenci ci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją lekarzy doświadczonych w leczeniu chorób związanych z zakażeniem HIV.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Mimo że dostępne dane z badań klinicznych i obserwacyjnych abakawiru wykazują niespójne wyniki, kilka badań sugeruje zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (zwłaszcza zawału mięśnia sercowego) u pacjentów leczonych abakawirem. W związku z tym, przepisując produkt Ziagen, należy podjąć działania w celu zminimalizowania wszystkich czynników ryzyka, których modyfikacja jest możliwa (tj. palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego i hiperlipidemii).

Ponadto w przypadku leczenia pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym należy rozważyć alternatywne opcje leczenia w stosunku do schematu leczenia zawierającego abakawir.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Prawdopodobieństwo interakcji z udziałem P450 z innymi lekami, w tym z abakawirem, jest niskie. Badania *in vitro* wykazały, że abakawir może hamować cytochrom P450 1A1 (CYP 1A1). P450 nie odgrywa głównej roli w metabolizmie abakawiru i abakawir wykazuje ograniczone możliwości hamowania procesów metabolicznych z udziałem enzymu CYP 3A4. *In vitro* wykazano, że abakawir w klinicznie istotnych stężeniach nie hamuje enzymów CYP 2C9 ani CYP 2D6. Nie obserwowano pobudzenia metabolizmu wątrobowego w badaniach klinicznych. Dlatego też jest małe ryzyko interakcji z przeciwwirusowymi inhibitorami proteazy i innymi lekami metabolizowanymi z udziałem głównych enzymów P450. Badania kliniczne wykazały, iż nie występują klinicznie istotne interakcje między abakawirem, zydowudyną i lamiwudyną.

Silne induktory enzymów, takie jak ryfampicyna, fenobarbital i fenytoina, mogą poprzez swoje działanie na UDP-glukuronylotransferazy nieznacznie obniżyć stężenia abakawiru w osoczu.

Etanol: metabolizm abakawiru ulega zmianie podczas podawania jednocześnie alkoholu - AUC abakawiru wzrasta w tych przypadkach o około 41%. Obserwacje te nie zostały uznane za klinicznie istotne. Abakawir nie wpływa na metabolizm alkoholu.

Metadon: w badaniu farmakokinetyki wykazano, że metadon stosowany jednocześnie z abakawirem podawanym w dawce 600 mg dwa razy na dobę, obniżał o 35% C_{max} i o 1 godzinę wydłużał t_{max} , ale AUC nie ulegało zmianie. Zmiana farmakokinetyki abakawiru, jak się uważa, nie ma znaczenia klinicznego. W tym badaniu abakawir podwyższał o 22% średni ogólnoustrojowy klirens metadonu. Dlatego też nie można wykluczyć pobudzania enzymów metabolizujących leki. Pacjentów leczonych metadonem i abakawirem należy obserwować, gdyż mogą u nich wystąpić objawy odstawienia, wskazujące na zaniżone dawkowanie; czasami może być więc konieczna zmiana dawkowania metadonu.

Retinoidy: retinoidy są eliminowane za pośrednictwem dehydrogenazy alkoholowej. Interakcja z abakawirem jest możliwa, ale nie została zbadana.

Riocyguat: w warunkach *in vitro* abakawir hamuje enzym CYP 1A1. Jednoczesne podanie pojedynczej dawki riocyguatu (0,5 mg) pacjentom zakażonym HIV, przyjmującym w skojarzeniu abakawir, dolutegrawir i lamiwudynę (w dawce 600 mg/50 mg/300 mg raz na dobę), powodowało około 3-krotne zwiększenie AUC(0-∞) riocyguatu, w porównaniu do historycznych wartości AUC(0-∞) riocyguatu, zgłaszanych u osób zdrowych. Może być konieczne zmniejszenie dawki riocyguatu. W celu sprawdzenia zaleceń dotyczących dawkowania riocyguatu, należy zapoznać się informacją o tym leku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Zgodnie z ogólną zasadą, podczas podejmowania decyzji o zastosowaniu leków przeciwwirusowych w celu leczenia zakażenia HIV u kobiet w ciąży, a w konsekwencji w celu zmniejszenia ryzyka wertykalnego przeniesienia HIV na noworodka, należy brać pod uwagę zarówno dane z badań na zwierzętach, jak i doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczne działanie na rozwijające się zarodki i płody u szczurów, ale nie u królików (patrz punkt 5.3). Wykazano działanie rakotwórcze abakawiru na modelach zwierzęcych (patrz punkt 5.3). Nie jest znane znaczenie kliniczne tych danych dla ludzi. U ludzi wykazano przenikanie abakawiru i (lub) jego metabolitów przez łożysko.

U kobiet w ciąży, w tym u ponad 800, u których stosowano abakawir w pierwszym trymestrze ciąży i u ponad tysiąca, u których stosowano abakawir w drugim i trzecim trymestrze, nie wykazano wpływu abakawiru na występowanie wad rozwojowych u płodu ani toksyczności dla płodu/novorodka. Z tych danych wynika, że ryzyko wad rozwojowych u ludzi jest mało prawdopodobne.

Zaburzenia mitochondrialne

W warunkach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Abakawir i jego metabolity są wydzielane do mleka samic szczurów. Abakawir jest też wydzielany do mleka u ludzi. Nie ma danych na temat bezpieczeństwa stosowania abakawiru u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy. Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu abakawiru na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań na temat wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W przypadku wielu reakcji niepożądanych nie jest jasne, czy związane są one z produktem Ziagen, z innymi lekami stosowanymi w leczeniu HIV, czy też są wynikiem samego procesu chorobowego. Wiele z wymienionych poniżej reakcji niepożądanych występuje często (nudności, wymioty, biegunka, gorączka, letarg, wysypka) u pacjentów nadwrażliwych na abakawir. Z tego powodu pacjentów z jakimkolwiek z tych objawów należy dokładnie zbadać, czy nie występuje u nich reakcja nadwrażliwości (patrz punkt 4.4). Bardzo rzadko stwierdzano przypadki rumienia wielopostaciowego, zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej martwicy naskórka u pacjentów, u których nie można było wykluczyć reakcji nadwrażliwości na abakawir. W takich przypadkach produkty lecznicze zawierające abakawir należy trwale odstawić.

Większość objawów niepożądanych nie ograniczała leczenia. Następujące kryteria zostały zastosowane do ich klasyfikacji: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do <1/10), niezbyt często (>1/1000 do <1/100), rzadko (>1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: brak łaknienia

Bardzo rzadko: kwasica mleczanowa

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty, biegunka

Rzadko: zapalenie trzustki

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka (bez objawów ogólnych)

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: gorączka, letarg, osłabienie

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość na abakawir

Objawy przedmiotowe i podmiotowe tej reakcji nadwrażliwości są wymienione poniżej. Zostały one zidentyfikowane albo na podstawie badań klinicznych albo na podstawie danych z nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania po wprowadzeniu do obrotu. Objawy zaobserwowane **u co najmniej 10%** pacjentów z reakcją nadwrażliwości są zaznaczone pogrubioną czcionką.

Prawie wszyscy pacjenci, u których rozwijają się reakcje nadwrażliwości, mają gorączkę i (lub) wysypkę (zazwyczaj plamisto-grudkową lub pokrzywkową), jako część zespołu chorobowego, jednak występowały reakcje bez wysypki lub gorączki. Inne kluczowe objawy obejmują objawy ze strony przewodu pokarmowego, układu oddechowego oraz objawy ogólnoustrojowe, takie jak ospałość i złe samopoczucie.

<i>Skóra</i>	Wysypka (zwykle plamisto-grudkowa lub pokrzywkowa)
<i>Układ pokarmowy</i>	Nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha , owrzodzenie jamy ustnej
<i>Układ oddechowy</i>	Duszność, kaszel , ból gardła, zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych, niewydolność oddechowa
<i>Różne</i>	Gorączka, letarg, złe samopoczucie , obrzęki, limfadenopatia, niedociśnienie, zapalenie spojówek, reakcje anafilaktyczne
<i>Zaburzenia neurologiczne i psychiczne</i>	Bóle głowy , parestezje
<i>Zaburzenia hematologiczne</i>	Limfopenia
<i>Wątroba i trzustka</i>	Podwyższone wyniki badań czynności wątroby , zapalenie wątroby, niewydolność wątroby
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe</i>	Bóle mięśni , rzadko rozpad mięśni, bóle stawów, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej
<i>Zaburzenia urologiczne</i>	Zwiększone stężenie kreatyniny, niewydolność nerek

Objawy związane z reakcją nadwrażliwości nasilają się w przypadku kontynuowania leczenia i mogą zagrażać życiu, a w rzadkich przypadkach prowadziły do zgonu.

Ponowne podanie abakawiru po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na abakawir powoduje szybki nawrót objawów w ciągu kilku godzin. Taki nawrót reakcji nadwrażliwości ma zazwyczaj cięższy

przebieg niż reakcja początkowa i może obejmować zagrażające życiu obniżenie ciśnienia tętniczego oraz zgon. Podobne reakcje obserwowano również niezbyt często po ponownym rozpoczęciu leczenia abakawirem u pacjentów, u których wystąpił tylko jeden z głównych objawów nadwrażliwości (patrz wyżej) przed przerwaniem leczenia abakawirem, oraz, w bardzo rzadkich przypadkach, u pacjentów, u których ponownie rozpoczęto leczenie i którzy poprzednio nie mieli objawów reakcji nadwrażliwości (tj. pacjentów, których wcześniej uznano za tolerujących abakawir).

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego mogą zwiększyć się masa ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej może dojść do reakcji zapalnych lub mogą wystąpić nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w sytuacji poprawy czynności układu immunologicznego pacjenta (reaktywacji immunologicznej); jednakże czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one pojawić się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Martwica kości

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych badań biochemicznych

W kontrolowanych badaniach klinicznych niezbyt często występowały nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, przy czym nie było różnic w częstości ich występowania pomiędzy grupą leczoną produktem Ziagen, a grupą kontrolną.

Dzieci i młodzież

Spośród 1206 pacjentów zakażonych HIV z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 3 miesięcy do 17 lat włączonych do badania ARROW (COL 105677), 669 przyjmowało abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną raz na dobę lub dwa razy na dobę (patrz punkt 5.1). Nie zaobserwowano dodatkowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży stosujących dawkowanie raz lub dwa razy na dobę w porównaniu do populacji dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych podawano pacjentom produkt Ziagen w pojedynczych dawkach do 1200 mg i dawkach dobowych do 1800 mg. Nie notowano działań niepożądanych innych niż zarejestrowane podczas podawania zwykłych dawek. Działanie większych dawek leku nie jest znane. W przypadku przedawkowania leku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia objawów zatrucia (patrz punkt 4.8) i w razie konieczności wdrożyć standardowe leczenie objawowe. Nie wiadomo, czy abakawir może być usuwany z organizmu podczas dializy otrzewnowej lub hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J05AF06.

Mechanizm działania

Abakawir jest nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NRTI). Jest silnym selektywnym inhibitorem wirusa HIV-1 i HIV-2. Abakawir jest metabolizowany wewnątrzkomórkowo do aktywnej postaci trójfosforanu 5' karbowiru (TP).

Badania *in vitro* wykazały, że mechanizm jego działania na wirusa HIV polega na hamowaniu enzymu odwrotnej transkryptazy HIV, następstwem czego jest zakończenie łańcucha i przerwanie cyklu replikacji wirusa. Przeciwwirusowe działanie abakawiru w hodowlach komórkowych nie było antagonizowane, gdy lek był stosowany w skojarzeniu z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI): dydanozyną, emtrycytabiną, lamiwudyną, stawudyną, tenofowirem lub zydowudyną, nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI) newirapiną lub inhibitorem proteazy (PI) amprenawirem.

Oporność

Oporność in vitro

Oporne na abakawir szczepy wirusa HIV-1 wyizolowano *in vitro* i są one związane ze specyficznymi genotypowymi zmianami w regionie kodonu (kodony M184V, K65R, L74V i Y115F) odwrotnej transkryptazy (RT). Oporność na abakawir rozwija się stosunkowo powoli *in vitro* wymagając wielokrotnych mutacji dla klinicznie istotnego zwiększenia w EC₅₀ w porównaniu do dzikiego szczepu wirusa.

Oporność in vivo (pacjenci wcześniej nieleczeni)

W szczepach wyizolowanych od większości pacjentów leczonych przeciwwirusowo bez powodzenia w schemacie zawierającym abakawir, wykazano w podstawowych badaniach klinicznych albo brak zmian związanych z NRTI w porównaniu do wartości początkowych (45%), albo wyselekcjonowanie tylko mutacji M184V lub M184I (45%). Całkowita częstość wyselekcjonowania mutacji M184V lub M184I była wysoka (54%), a mniej częsta była selekcja mutacji L74V (5%), K65R (1%) i Y115F (1%). Wykazano, że dołączenie zydowudyny do schematu leczenia zmniejszyło częstość selekcjonowania L74V i K65R podczas stosowania abakawiru (z zydowudyną: 0/40, bez zydowudyny: 15/192, 8%).

Leczenie	Abakawir + Combivir ¹	Abakawir + lamiwudyna + NNRTI	Abakawir + lamiwudyna + PI (lub PI/rytonawir)	Razem
Liczba pacjentów	282	1094	909	2285
Liczba niepowodzeń wirusologicznych	43	90	158	291
Liczba genotypów "On-Therapy"	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 jest połączeniem stałych dawek lamiwudyny i zydowudyny.
2. W tym 3 niepowodzenia wirusologiczne i 4 niepotwierdzone niepowodzenia wirusologiczne.
3. Liczba pacjentów z ≥ 1 mutacją analogów tymidyny (TAM).

TAM mogły być selekcjonowane, kiedy analogi tymidyny były kojarzone z abakawirem. W jednej metaanalizie ośmiu badań klinicznych TAM nie były selekcjonowane przez schematy zawierające abakawir bez zydowudyny (0/127), ale były selekcjonowane przez schematy zawierające abakawir i tymidynowe analogi zydowudyny (22/86, 26%).

Oporność *in vivo* (pacjenci uprzednio leczeni)

Znaczące klinicznie zmniejszenie wrażliwości na abakawir wykazano w szczepach wyizolowanych od leczonych wcześniej pacjentów z niekontrolowanym namnażaniem wirusów opornych na inne inhibitory nukleozydów. W metaanalizie pięciu badań klinicznych, w których abakawir był dodany w celu zintensyfikowania leczenia, u 123 spośród 166 pacjentów (74%) występowała mutacja M184V/I, u 50 (30%) - T215Y/F, u 45 (27%) - M41L, u 30 (18%) - K70R, a u 25 (15%) - D67N. Nie występowała mutacja K65R, a mutacje L74V i Y115F były niezbyt częste ($\leq 3\%$). Modelowanie regresją logarytmiczną prognostycznej wartości genotypu [dostosowanej do wartości początkowej HIV-1 RNA (vRNA) w osoczu, liczby komórek CD4+, liczby i czasu trwania wcześniejszych kuracji przeciwtretowirusowych] wykazało, że występowanie 3 lub więcej mutacji związanych z opornością na NRTI było związane ze zmniejszoną odpowiedzią w 4. tygodniu ($p=0,015$) lub 4 albo więcej mutacji średnio w 24. tygodniu ($p\leq 0,012$). Dodatkowo wprowadzenie aminokwasu na pozycji 69 lub mutacja Q151M, zazwyczaj znajdowana w powiązaniu z A62V, V75I, F77L i Y116F, powoduje wysoki poziom oporności na abakawir.

Początkowa mutacja odwrotnej transkryptazy	Tydzień 4. (n = 166)		
	n	Średnia zmiana vRNA (log ₁₀ c/ml)	Odsetek z <400 kopii/ml v. RNA
Brak	15	-0,96	40%
Tylko M184V	75	-0,74	64%
Dowolna pojedyncza mutacja NRTI	82	-0,72	65%
Dowolne dwie mutacje związane z NRTI	22	-0,82	32%
Dowolne trzy mutacje związane z NRTI	19	-0,30	5%
Cztery lub więcej mutacji związanych z NRTI	28	-0,07	11%

Oporność fenotypowa i oporność krzyżowa

Aby wystąpiła oporność fenotypowa na abakawir konieczna jest mutacja M184V z przynajmniej

jedną, inną mutacją wyselekcjonowaną przez abakawir, lub M184V z mnogimi TAM. Fenotypowa oporność krzyżowa na inne NRTI z mutacją wyłącznie M184V lub M184I jest ograniczona. Zydowudyna, didanozyna, stawudyna i tenofowir zachowują swoje działanie przeciwtretowirusowe na takie odmiany HIV-1. Występowanie mutacji M184V razem z K65R zwiększa krzyżową oporność na abakawir i tenofowir, didanozynę i lamiwudynę, a M184V z L74V zwiększa krzyżową oporność na abakawir, didanozynę i lamiwudynę. Występowanie mutacji M184V razem z Y115F zwiększa krzyżową oporność na abakawir i lamiwudynę. Właściwe stosowanie abakawiru powinno uwzględniać aktualnie zalecane algorytmy oporności.

Krzyżowa oporność na abakawir i leki przeciwwirusow innych klas (tj. inhibitory proteazy lub nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy) jest mało prawdopodobna.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wykazane korzyści stosowania Ziagenu oparte są głównie na wynikach badań przeprowadzonych u dorosłych pacjentów nieleczonych dotychczas przeciwtretowirusowo, z zastosowaniem dawkowania produktu Ziagen 300 mg dwa razy na dobę, w połączeniu z zydowudyną i lamiwudyną.

Dawkowanie dwa razy na dobę (300 mg)

- *Dorośli nieleczeni przeciwtretowirusowo*

U dorosłych pacjentów abakawir w leczeniu skojarzonym z lamiwudyną i zydowudyną powodował, że odsetek pacjentów z nieoznaczalnym poziomem wirusa (< 400 kopii/ml) z odpowiadającym mu wzrostem poziomu komórek CD₄ wynosił około 70% (analiza wszystkich pacjentów włączonych do badania przeprowadzona w 48. tygodniu).

W badaniu z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo u dorosłych pacjentów porównano działanie skojarzenia abakawiru, lamiwudyny i zydowudyny ze skojarzeniem indynawiru, lamiwudyny i zydowudyny. Z powodu dużej liczby pacjentów, którzy przedwcześnie przerwali leczenie (w randomizowanym ramieniu 42% pacjentów przerwało leczenie przed upływem 48. tygodnia) nie można wyciągnąć wniosków dotyczących skuteczności porównywanych zestawów leków w 48. tygodniu leczenia. Niemniej jednak zaobserwowano podobne działanie przeciwwirusowe w grupach przyjmujących abakawir lub indynawir w skojarzeniu z innymi lekami; wyrażone było ono odsetkiem pacjentów z niewykrywalnym poziomem wirusa (\leq 400 kopii/ml, w analizie wszystkich pacjentów włączonych do leczenia (ITT), 47% do 49%; w analizie pacjentów, którzy zakończyli leczenie (AT), 86% do 94% odpowiednio zestawami zawierającymi abakawir lub indynawir), lepsze wyniki uzyskano stosując skojarzenia lekowe z indynawirem, szczególnie w podgrupie pacjentów z wysoką wiremią przed rozpoczęciem leczenia (wartość początkowa wiremii >100 000 kopii/ml, analiza ITT, 46% do 55%; analiza AT, 84% do 93% odpowiednio dla abakawiru i indynawiru).

W wielośrodkowym badaniu kontrolowanym z podwójnie ślełą próbą (CNA30024), 654 dorosłych pacjentów zakażonych HIV nieleczonych dotychczas przeciwtretowirusowo zostało randomizowanych zarówno do grupy otrzymującej abakawir 300 mg dwa razy na dobę lub zydowudynę 300 mg dwa razy na dobę, obydwie grupy w połączeniu z lamiwudyną 150 mg dwa razy na dobę i efawirenzem 600 mg raz na dobę. Długość podwójnie ślepej próby wynosiła co najmniej 48 tyg. W analizie populacji pacjentów, którzy otrzymali leki (ITT), 70% pacjentów w grupie abakawiru, w porównaniu do 69% pacjentów z grupy zydowudyny uzyskało wirusologiczną odpowiedź w postaci spadku HIV-1 RNA w surowicy 50 kopii/ml w 48 tygodniu leczenia (przyjęta wartość dla oceny różnic w leczeniu: 0,8; 95% CI – 6,3; 7,9). W analizie pacjentów, którzy zakończyli leczenie (AT) różnice pomiędzy leczonymi grupami były bardziej znaczące: 88% pacjentów w grupie abakawiru w porównaniu do 95% pacjentów z grupy zydowudyny (przyjęta wartość dla oceny różnic w leczeniu: -6,8; 95% CI – 11,8; - 1,7). Jednakże obydwie analizy pozostają zgodne z wnioskiem o nie mniejszej skuteczności abakawiru w obydwu badanych grupach.

W randomizowanym (1:1:1), podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu ACT5095

przeprowadzonym z udziałem 1147 wcześniej nieleczonych, dorosłych pacjentów, porównywano 3 schematy leczenia: zydowudyna (ZDV), lamiwudyna (3TC), abakawir (ABC), efawirenz (EFV) vs. ZDV/3TC/EFV vs. ZDV/3TC/ABC. Po upływie połowy 32 tygodniowego badania wykazano, że terapia trójnukleotydomowa ZDV/3TC/ABC jest mniej skuteczna od pozostałych dwóch, niezależnie od początkowego poziomu wirerii (< lub > od 100 000 kopii/ml), przy czym 26% przypadków z grupy ZDV/3TC/ABC, 16% z grupy ZDV/3TC/EFV i 13% z grupy stosującej schemat czterolekowy oceniono jako niepowodzenie wirusologiczne (RNA HIV >200 kopii/ml). W 48. tygodniu leczenia odsetek pacjentów z RNA HIV <50 kopii/ml wynosił w schematach ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV i ZDV/3TC/ABC/EFV odpowiednio 63%, 80% i 86%. Komisja ds. monitorowania danych dotyczących bezpieczeństwa wstrzymała na tym etapie badania grupy ZDV/3TC/ABC z powodu wysokiego odsetka pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym. Pozostałe grupy kontynuowały badanie w formie zaślepionej. Po upływie połowy 144-tygodniowego badania terapię u 25% pacjentów z grupy ZDV/3TC/ABC/EFV i 26% pacjentów z grupy ZDV/3TC/EFV oceniono jako niepowodzenie wirusologiczne. Nie było znaczącej różnicy w czasie do wystąpienia pierwszego niepowodzenia wirusologicznego (p=0,73, log-rank test) pomiędzy tymi dwiema grupami. W badaniu tym dodanie ABC do ZDV/3TC/EFV nie zwiększało skuteczności w sposób znaczący.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
niepowodzenie wirusologiczne (HIV RNA >200 kopii/ml)	32 tygodnie	26%	16%	13%
	144 tygodnie	-	26%	25%
powodzenie wirusologiczne (48 tyg. HIV RNA < 50 kopii/ml)		63%	80%	86%

- *Dorośli leczeni przeciwretrowirusowo*

U dorosłych umiarkowanie intensywnie leczonych przeciwretrowirusowo dodanie abakawiru do skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego powodowało nieznaczną poprawę wyrażoną zmniejszeniem wirerii (średnia zmiana 0,44 log₁₀ kopii/ml w 16. tygodniu).

U pacjentów wcześniej intensywnie leczonych NRTI skuteczność abakawiru jest bardzo mała. Stopień korzystnego działania jako część nowego schematu dawkowania leczenia skojarzonego zależy od czasu i rodzaju stosowanej wcześniej terapii, która mogła wyselekcjonować szczepy wirusa HIV-1 wykazujące krzyżową oporność na abakawir.

Dawkowanie raz na dobę (600 mg)

- *Dorośli nieleczeni przeciwretrowirusowo*

Dawkowanie abakawiru raz na dobę zostało skutecznie sprawdzone w 48 tygodniowym wieloośrodkowym badaniu kontrolowanym (CNA30021) u 770 dorosłych pacjentów zakażonych HIV, nieleczonych przeciwretrowirusowo. Byli to głównie bezobjawowi pacjenci zakażeni wirusem HIV (stopień A według Centrum Zwalczenia i Zapobiegania Chorobom ang. CDC). Pacjenci zostali randomizowani do grupy otrzymującej abakawir 600 mg raz na dobę lub 300 mg dwa razy na dobę w połączeniu z efawirenzem i lamiwudyną podawaną raz na dobę. Podobną skuteczność kliniczną (punkt oceny dla różnicy skuteczności - 1,7 95% CI-8,4; 4,9) stwierdzono w obydwu schematach leczenia. Mogą zostać wyciągnięte wnioski, że w 95% przedziale ufności rzeczywista różnica w przewadze nie jest większa, niż 8,4% podczas dawkowania dwa razy na dobę. Potencjalne różnice są zbyt małe do wyciągnięcia ogólnego wniosku, że abakawir raz na dobę ma nie mniejszą skuteczność, niż abakawir dwa razy na dobę.

Występowała także, ogółem niska częstość niepowodzeń wirusologicznych (poziom wirerii >50 kopii/ml) w obydwu grupach leczenia raz i dwa razy na dobę (odpowiednio 10% i 8%). W małej liczbie próbek analizy genotypowej występowała tendencja w kierunku zwiększonej częstości mutacji

związanej z lekami NRTI podczas dawkowania raz na dobę versus dawkowanie abakawiru dwa razy na dobę. Nie można na tej podstawie wyciągnąć jednoznacznych wniosków ze względu na małą liczbę danych pochodzących z tego badania. Długofalowe badania abakawiru ze stosowaniem dawki raz na dobę (powyżej 48. tygodniu) są obecnie nieliczne.

- *Dorośli leczeni przeciwretrowirusowo*

W badaniu CAL 30001, 182 pacjentów uprzednio leczonych przeciwretrowirusowo z niepowodzeniem wirusologicznym zostało randomizowanych i otrzymało leczenie albo tabletką złożoną z abakawiru i lamiwudyny (FDC) raz na dobę albo abakawirem 300 mg dwa razy na dobę oraz lamiwudyną 300 mg raz na dobę, w obydwu schematach leczenia w połączeniu z tenofowirem i PI lub NNRTI przez 48 tygodni. Wyniki wskazują, że w grupie otrzymującej FDC skuteczność nie była mniejsza, niż w grupie otrzymującej abakawir dwa razy na dobę, opierając się na podobnej redukcji RNA HIV mierzonej jako średnie pole pod krzywą minus wyjściowe (odpowiednio: AAUCMB, $1,65 \log_{10}$ kopii/ml versus $1,83 \log_{10}$ kopii/ml; 95% CI - 0,13, 0,38). Odsetek pacjentów z RNA HIV <50 kopii/ml (50% versus 47%) i <400 kopii/ml (54% versus 57%) był także podobny w obydwu grupach (populacja ITT). Jednakże ze względu na fakt, że były tylko umiarkowane doświadczenia u zakwalifikowanych do badania pacjentów oraz występowały w grupach różne początkowe miana wirusa, wyniki badania należy interpretować z dużą ostrożnością.

W badaniu ESS30008, 260 pacjentów z uzyskaną supresją wirusa w wyniku początkowego zastosowania schematu leczenia abakawir 300 mg plus lamiwudyna 150 mg, obydwa podawane dwa razy na dobę i PI lub NNRTI zostało randomizowanych do grupy kontynuującej to leczenie lub przechodzili na leczenie abakawir/lamiwudyna (FDC) plus PI lub NNRTI przez 48 tygodni.

Wyniki wskazują, że leczenie w grupie związanej ze stosowaniem produktu abakawir/lamiwudyna (FDC) było związane z podobną odpowiedzią wirusologiczną (nie mniej skuteczną), w porównaniu do grupy abakawir plus lamiwudyna, bazując na odsetku pacjentów z RNA HIV -1 <50 kopii/ml (odpowiednio 90% i 85%, 95% CI -2,7; 13,5).

- *Dodatkowe informacje*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Ziagen w wielu różnych wielolekowych schematach leczenia nie została jeszcze w pełni oceniona (szczególnie w połączeniach z nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy).

Abakawir przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) (patrz punkt 5.2) i jak wykazano, zmniejsza w nim poziom RNA HIV-1. Jednakże nie ma to wpływu na stan neuropsychiczny pacjentów z zespołem otępiennym w przebiegu AIDS.

Dzieci i młodzież

Randomizowane porównanie dawkowania abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną obejmujące schematy dawkowania raz na dobę i dwa razy na dobę, przeprowadzono w trakcie randomizowanego, wieloośrodkowego, kontrolowanego badania u pacjentów zakażonych HIV w populacji dzieci i młodzieży. Do badania ARROW (COL 105677) włączono 1206 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 3 miesięcy do 17 lat i zastosowano dawki w przeliczeniu na masę ciała, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia (leczenie przeciwretrowirusowe zakażeń HIV u niemowląt i dzieci, 2006). Po 36 tygodniach stosowania schematu dawkowania obejmującego abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną dwa razy na dobę, 669 kwalifikujących się pacjentów zostało zrandomizowanych do grupy kontynuującej leczenie abakawirem w skojarzeniu z lamiwudyną według schematu dawkowania dwa razy na dobę lub grupy, w której zmieniono dawkowanie na stosowanie raz na dobę, przez co najmniej 96 tygodni. W tym badaniu klinicznym nie uzyskano danych dotyczących dzieci w wieku poniżej jednego roku życia. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej:

Odpowiedź wirusologiczna na podstawie stężenia HIV-1 RNA w osoczu mniejszego niż 80 kopii/ml w tygodniu 48 i tygodniu 96, po zastosowaniu abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną raz na dobę w porównaniu ze stosowaniem dwa razy na dobę, u pacjentów zrandomizowanych w badaniu ARROW (analiza obserwacyjna)

	Dwa razy na dobę N (%)	Raz na dobę N (%)
Tydzień 0 (po ≥ 36 tygodniach leczenia)		
HIV-1 RNA w osoczu <80 c/mL	250/331 (76)	237/335 (71)
Różnica ryzyka (raz na dobę-dwa razy na dobę)	-4,8% (95% CI -11,5% to +1,9%), p=0,16	
Tydzień 48		
HIV-1 RNA w osoczu <80 c/mL	242/331 (73)	236/330 (72)
Różnica ryzyka (raz na dobę-dwa razy na dobę)	-1,6% (95% CI -8,4% to +5,2%), p=0,65	
Tydzień 96		
HIV-1 RNA w osoczu <80 c/mL	234/326 (72)	230/331 (69)
Różnica ryzyka (raz na dobę-dwa razy na dobę)	-2,3% (95% CI -9,3% to +4,7%), p=0,52	

Wykazano nie mniejszą skuteczność leczenia w grupie, w której zastosowano abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną raz na dobę jak w grupie stosującej abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną dwa razy na dobę, zgodnie z określonym marginesem równoważności - 12%, w zakresie osiągnięcia pierwszorzędowego punktu końcowego, <80 kopii/ml w tygodniu 48, jak i w tygodniu 96 (drugorzędowy punkt końcowy) oraz dla pozostałych wyników badanych stężeń progowych (<200 kopii/ml, < 400 kopii/ml, <1000 kopii/ml), których wszystkie wyniki zmieściły się w marginesie równoważności. Analiza podgrup w zakresie różnorodności grup stosujących schemat raz na dobę *versus* dwa razy na dobę, wykazała brak istotnego wpływu płci, wieku lub miana wirusa w momencie randomizacji. Wyniki potwierdziły równoważność niezależnie od analizowania danych.

W oddzielnym badaniu porównującym niezaślepienie leczenie skojarzone z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (ang. Nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, NRTI) - w sposób zaślepiony podawanych z nelfinawirem lub bez nelfinawiru - u dzieci, u większego odsetka leczonych abakawirem w skojarzeniu z lamiwudyną (71%) lub abakawirem w skojarzeniu z zydowudyną (60%) obserwowano stężenie HIV-1 RNA ≤ 400 kopii/ml w tygodniu 48, w porównaniu do leczonych lamiwudyną w skojarzeniu z zydowudyną - 47% (p=0,09, analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. Intention to treat analysis). Podobnie, u większego odsetka dzieci leczonych z zastosowaniem leczenia skojarzonego zawierającego abakawir, obserwowano stężenie HIV-1 RNA ≤ 50 kopii/ml w tygodniu 48 (odpowiednio 53%, 42% i 28%, p=0,07).

W badaniu farmakokinetycznym (PENTA 15) u czworga uczestników z kontrolowaną wiremią w wieku poniżej 12 miesięcy zmieniono schemat dawkowania z abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną podawanego w postaci roztworu doustnego dwa razy na dobę na dawkowanie raz na dobę. U trzech z nich miano wirusa było niewykrywalne, a u jednej stężenie HIV-RNA w osoczu wynosiło 900 kopii/ml w tygodniu 48. U żadnego z nich nie zaobserwowano żadnych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Abakawir jest szybko i dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym. Całkowita biodostępność u dorosłych podanego doustnie abakawiru wynosi około 83%. Po podaniu

doustnym średni czas (t_{max}) do uzyskania maksymalnego stężenia abakawiru w surowicy (C_{max}) wynosi ok. 1,5 h po podaniu w postaci tabletek i około 1,0 h po podaniu w postaci roztworu.

W zakresie dawek terapeutycznych po podaniu 300 mg abakawiru dwa razy na dobę średnie (CV) w stanie stacjonarnym, C_{max} i C_{min} abakawiru wynosiły odpowiednio w przybliżeniu 3,00 $\mu\text{g/ml}$ (30%) i 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (99%). Średnie (CV) AUC po podaniu leku co 12 godzin wynosiło 6,02 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29%), co odpowiada dobowemu AUC w przybliżeniu 12,0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Wartość C_{max} dla roztworu doustnego jest nieco większa niż dla tabletek. Po podaniu tabletki abakawiru w dawce 600 mg, średnie (CV) abakawiru C_{max} wynosiło w przybliżeniu 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28%) i średnie (CV) AUC_{∞} wynosiło 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21%).

Posiłki powodują przedłużenie wchłaniania i obniżenie C_{max} , ale nie wpływają na stężenia całkowite w osoczu (AUC). Dlatego też produkt Ziagen może być przyjmowany z posiłkiem lub bez posiłku.

Podanie rozkruszonych tabletek z niewielką ilością półpłynnego pokarmu lub płynu nie ma prawdopodobnie wpływu na farmaceutyczną jakość leku i nie jest spodziewane zaburzenie działania klinicznego. Wniosek ten jest oparty na danych fizykochemicznych i farmakokinetycznych, z założeniem, że pacjent rozkrusza i przyjmuje 100% tabletki, a następnie natychmiast ją połyka.

Dystrybucja

Po podaniu leku dożylnie, pozorna objętość dystrybucji wynosi około 0,8 l/kg, co wskazuje na swobodne przenikanie abakawiru do tkanek.

Badania u pacjentów zakażonych wirusem HIV wykazały dobre przenikanie abakawiru do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR), przy czym stosunek AUC w PMR do AUC w osoczu mieści się w zakresie 30 do 44%. Obserwowane wartości maksymalnych stężeń są 9-krotnie wyższe niż IC_{50} abakawiru, wynoszące 0,08 $\mu\text{g/ml}$ lub 0,26 μM , gdy abakawir był podawany w dawce 600 mg dwa razy na dobę.

W badaniach *in vitro* wykazano, że abakawir w stężeniach terapeutycznych łączy się słabo lub umiarkowanie z białkami osocza ludzkiego (ok. 49%). To wskazuje na małe prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji z innymi lekami, polegających na wypieraniu z połączeń białkowych.

Metabolizm

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie, a około 2% podanej dawki leku jest wydalane w postaci niezmienionej przez nerki. Metabolizm leku u ludzi odbywa się głównie z udziałem dehydrogenazy alkoholowej i mechanizmu glukuronidacji, w którym powstaje kwas 5'-karboksylowy i 5'-glukuronid, stanowiące około 66% podanej dawki. Metabolity są wydalane z moczem.

Eliminacja

Średni okres półtrwania abakawiru w osoczu wynosi około 1,5 godz. Po wielokrotnym podaniu doustnym abakawiru w dawce 300 mg dwa razy na dobę nie stwierdzono znaczącej kumulacji leku. Eliminacja abakawiru odbywa się poprzez metabolizm wątrobowy, a następnie wydalanie metabolitów głównie z moczem. Metabolity i abakawir w postaci niezmienionej wydalane z moczem stanowią około 83% podanej dawki abakawiru, pozostała część jest wydalana z kałem.

Farmakokinetyka wewnątrzkomórkowa

W badaniu przeprowadzonym u 20 pacjentów zakażonych HIV, otrzymujących abakawir 300 mg dwa razy na dobę, z tylko jedną dawką 300 mg przyjętą przed 24 godzinnym okresem pobierania próbek, wewnątrzkomórkowy średni geometryczny końcowy okres półtrwania karbowiru-TP w stanie stacjonarnym wyniósł 20,6 godziny w porównaniu do średniej geometrycznej okresu półtrwania abakawiru w osoczu wynoszącej 2,6 godziny. W skrzyżowanym badaniu u 27 pacjentów zakażonych

HIV, wewnątrzkomórkowe narażenie na karbowir-TP było większe podczas podawania abakawiru w dawce 600 mg raz na dobę ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max24,ss} + 99\%$ i $C_{trough} + 18\%$) niż podczas dawkowania 300 mg dwa razy na dobę. W podsumowaniu, podobnej wewnątrzkomórkowej kinetyki należy się spodziewać dla abakawiru 600 mg podawanego raz na dobę. Wyniki te uzasadniają stosowanie abakawiru 600 mg na dobę w leczeniu pacjentów zakażonych HIV. Ponadto skuteczność i bezpieczeństwo abakawiru podawanego raz na dobę wykazano w podstawowym badaniu klinicznym (CNA30021, patrz punkt 5.1 Doświadczenia kliniczne).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie. Farmakokinetykę abakawiru przebadano u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień 5-6 w skali Child-Pugh) otrzymujących pojedynczą dawkę 600 mg; mediana (zakres) wartości AUC wyniosła 24,1 (10,4 do 54,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Analiza wyników pokazała, że następowało zwiększenie AUC abakawiru średnio (90% CI) 1,89-krotne [1,32; 2,70] i zwiększenie okresu półtrwania w fazie eliminacji średnio (90% CI) 1,58-krotne [1,22; 2,04]. Nie ma jednoznacznych zaleceń dotyczących zmniejszenia dawek abakawiru u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na znaczną zmienność ekspozycji na abakawir w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania abakawiru u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Abakawir jest głównie metabolizowany przez wątrobę i około 2% leku jest wydalane w postaci niezmięnionej z moczem. Właściwości farmakokinetyczne abakawiru u pacjentów w końcowym stadium choroby nerek są podobne, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Dlatego też nie jest konieczne zmniejszenie dawki abakawiru u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Biorąc pod uwagę ograniczone doświadczenie należy unikać stosowania produktu Ziagen u pacjentów w końcowym stadium choroby nerek.

Dzieci i młodzież

Jak wynika z badań klinicznych przeprowadzonych u dzieci, abakawir jest szybko i dobrze wchłaniany po podaniu w postaci roztworu doustnego i tabletek. Wykazano, że ekspozycja na abakawir znajdujący się w osoczu jest jednakowa w przypadku zastosowania każdej z postaci, po podaniu takich samych dawek. U dzieci otrzymujących abakawir w postaci roztworu doustnego zgodnie z zalecanym schematem dawkowania, stwierdzono ekspozycję na abakawir znajdujący się w osoczu, w zakresie wartości obserwowanych u dorosłych. U dzieci otrzymujących abakawir w postaci tabletek doustnych zgodnie z zalecanym schematem dawkowania, stwierdzono większą ekspozycję na abakawir znajdujący się w osoczu niż u dzieci otrzymujących roztwór doustny, ponieważ w postaci tabletek doustnych przyjmowane są większe dawki w mg/kg mc.

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa, aby zalecać stosowanie produktu Ziagen u dzieci poniżej 3 miesięcy życia. Ograniczone dostępne dane wskazują, że dawka 2 mg/kg mc. w postaci roztworu doustnego podana noworodkom poniżej 30 dnia życia zapewnia podobne lub większe AUC, jak dawka 8 mg/kg mc. w postaci roztworu doustnego podawana starszym dzieciom.

Dane farmakokinetyczne uzyskano z trzech badań farmakokinetycznych (PENTA 13, PENTA 15 i podbadanie ARROW PK), do których włączono dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Podsumowanie wartości AUC (0-24) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) abakawiru znajdującego się w osoczu w stanie stacjonarnym oraz statystyczne porównania schematów doustnego podawania raz na dobę i dwa

razy na dobę w przeprowadzonych badaniach.

Badanie	Grupa wiekowa	Abakawir 16 mg/kg mc. raz na dobę średnia geometryczna (95% CI)	Abakawir 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę średnia geometryczna (95% CI)	Porównanie dawkowania raz na dobę <i>versus</i> dwa razy na dobę Współczynnik średnich GLS (90% CI)
ARROW PK pobadanie część 1	3 do 12 lat (N=35)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89; 1,08)
PENTA 13	2 do 12 lat (N=19)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	3 do 36 miesięcy (N=17)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

W badaniu PENTA 15, średnia geometryczna wartości AUC (0-24) (95% CI) abakawiru znajdującego się w osoczu u czterech osób w wieku poniżej 12 lat, u których zmieniono schemat dawkowania z dwa razy na dobę na dawkowanie raz na dobę (patrz punkt 5.1) wyniosła 15,9 (8,86; 28,5) µg.h/ml przy dawkowaniu raz na dobę oraz 12,7 (6,52; 24,6) µg.h/ml przy podawaniu dwa razy na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie badano właściwości farmakokinetycznych abakawiru u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Abakawir nie wykazywał działania mutagennego w testach bakteryjnych, ale wykazywał aktywność *in vitro* w testach aberracji chromosomowych w limfocytach ludzkich, w testach na komórkach chłoniaka myszy oraz *in vivo* w testach mikrojądrowych. Jest to zgodne ze znaną aktywnością innych analogów nukleozydów. Wyniki tych badań wskazują, że abakawir ma słabe właściwości powodowania uszkodzeń chromosomów w zastosowanych wysokich stężeniach zarówno w testach *in vitro*, jak i *in vivo*.

Badania rakotwórczości przeprowadzone u myszy i szczurów, którym podawano abakawir doustnie, wykazały zwiększenie częstości występowania złośliwych i niezłośliwych nowotworów. Nowotwory złośliwe występowały w gruczołach napletka u samców i w gruczołach łechtaczki u samic obu gatunków i w gruczole tarczowym u samców szczurów oraz w wątrobie, pęcherzu moczowym, węzłach chłonnych i w tkance podskórnej u samic.

Większość tych nowotworów występowała po najwyższych dawkach abakawiru 330 mg/kg mc./dobę u myszy i 600 mg/kg mc./dobę u szczurów. Wyjątkiem był nowotwór napletka, który występował po dawce 110 mg/kg mc. u myszy. Ogólnoustrojowe narażenie na lek u myszy i szczurów, które nie wywoływało tych działań, było od 3 do 7 razy większe, niż występujące u ludzi podczas leczenia abakawirem. Chociaż ryzyko działań rakotwórczych u ludzi nie jest znane, te dane sugerują, że nad ryzykiem działań rakotwórczych u ludzi przeważają potencjalne korzyści kliniczne.

W przedklinicznych badaniach toksykologicznych stwierdzono, że leczenie abakawirem powoduje zwiększenie masy wątroby u szczurów i małp. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. Nie ma dowodów z badań klinicznych, że abakawir jest hepatotoksyczny. Ponadto nie obserwowano u ludzi autoindukcji metabolizmu abakawiru ani indukcji metabolizmu innych produktów leczniczych metabolizowanych w wątrobie.

Obserwowano łagodne zmiany degeneracyjne mięśnia sercowego myszy i szczurów w następstwie

podawania abakawiru przez 2 lata. Ogólnoustrojowe narażenie na lek było od 7 do 24 razy większe niż to, którego można się spodziewać u ludzi. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie zostało określone.

W badaniach wpływu toksycznego na rozrodczość, obserwowano działania toksyczne na rozwój zarodków i płodów u szczurów, ale nie u królików. Obserwowano między innymi zmniejszenie masy płodów, obrzęk płodów i wzrost częstości występowania zmian budowy lub wad rozwojowych układu kostnego, wczesne wewnątrzmaciczne zgony i martwe płody. Z powodu działań toksycznych na zarodki i płody nie można wyciągnąć wniosków co do potencjalnych działań teratogennych abakawiru.

W badaniach płodności u szczurów wykazano, że abakawir nie wywierał żadnego wpływu na płodność samców i samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki:

Triacetyna
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek
Polisorbat 80
Żelaza tlenek żółty

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry zabezpieczone przed dostępem dzieci (polichlorek winylu/aluminium/papier) zawierające 60 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/112/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 lipca 1999

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 marca 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ziagen 20 mg/ml roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 20 mg abakawiru (w postaci siarczanu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Sorbitol (E420) 340 mg/ml,
Metylu parahydroksybenzoesan (E218) 1,5 mg/ml,
Propylu parahydroksybenzoesan (E216) 0,18 mg/ml,
Glikol propylenowy (E1520) 50 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Roztwór doustny jest bezbarwnym do lekko żółtawego i opalizującego roztworem wodnym, który z czasem może zmienić kolor na brązowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ziagen jest wskazany do stosowania w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) u dorosłych, młodzieży i dzieci (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Korzystne działanie produktu Ziagen wykazano głównie na wynikach badań z dawkowaniem dwa razy na dobę przeprowadzonych u dorosłych pacjentów dotychczas nieleczonych lekami przeciwretrowirusowymi, w skojarzonym leczeniu (patrz punkt 5.1).

Przed rozpoczęciem leczenia abakawirem powinno się przeprowadzić badanie obecności alleli HLA-B*5701 u każdego pacjenta zakażonego HIV, niezależnie od pochodzenia rasowego (patrz punkt 4.4). Abakawiru nie należy stosować u pacjentów, o których wiadomo, że są nosicielami alleli HLA-B*5701.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ziagen powinien być przepisywany przez lekarzy doświadczonych w leczeniu zakażeń wirusem HIV.

Ziagen może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Ziagen dostępny jest również w postaci tabletek.

Dorośli, młodzież i dzieci (o masie ciała co najmniej 25 kg):

Zalecana dawka produktu Ziagen wynosi 600 mg (30 ml) na dobę. Może być stosowana albo jako 300 mg (15 ml) dwa razy na dobę albo 600 mg (30 ml) jeden raz na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.5).

Dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg

Dzieci w wieku od jednego roku: zalecana dawka wynosi 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę lub 16 mg/kg mc. raz na dobę, aż do maksymalnej całkowitej dawki dobowej 600 mg (30 ml).

Dzieci w wieku od trzeciego miesiąca do jednego roku: zalecana dawka wynosi 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Jeśli schemat dawkowania dwa razy na dobę nie jest odpowiedni, można rozważyć dawkowanie raz na dobę (16 mg/kg mc. na dobę). Należy wziąć pod uwagę, że dane dotyczące schematu dawkowania raz na dobę są bardzo ograniczone w tej populacji (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy: Doświadczenie w stosowaniu u dzieci w wieku poniżej trzech miesięcy jest ograniczone (patrz punkt 5.2).

Pacjenci zmieniający dawkowanie ze schematu dwa razy na dobę na dawkowanie raz na dobę powinni przyjąć dawkę zalecaną raz na dobę (jak opisano powyżej) po około 12 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki według schematu dwa razy na dobę, a następnie kontynuować dawkowanie raz na dobę (jak opisano powyżej) w przybliżeniu co 24 godziny. W razie powrotu do dawkowania dwa razy na dobę, pacjenci powinni przyjąć zalecaną dawkę według schematu dwa razy na dobę po około 24 godzinach od ostatniej dawki przyjętej według schematu raz na dobę.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu Ziagen u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednakże Ziagen nie jest zalecany u pacjentów w końcowym stadium choroby nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie. Nie ma jednoznacznych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (5-6 punktów w skali Child-Pugh). Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego też nie zaleca się stosowania u nich abakawiru, chyba że oceni się, że jest to konieczne. Podczas stosowania abakawiru u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby konieczne jest ściśle obserwowanie stanu pacjenta obejmujące, o ile to możliwe, monitorowanie stężenia abakawiru w osoczu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak danych farmakokinetycznych u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na abakawir lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Patrz punkty 4.4 i 4.8.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości (patrz także punkt 4.8):

Stosowanie abakawiru związane jest z ryzykiem reakcji nadwrażliwości (ang. hypersensitivity reactions, HSR) (patrz punkt 4.8) charakteryzujących się wystąpieniem gorączki i (lub) wysypki oraz innych objawów wskazujących na zmiany wielonarządowe. Obserwowano reakcje nadwrażliwości po zastosowaniu abakawiru, niektóre z nich były zagrażające życiu, a w rzadkich przypadkach zakończyły się zgonem, kiedy nie wdrożono odpowiedniego postępowania.

Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na abakawir jest duże u pacjentów z dodatnim wynikiem badania obecności alleli HLA-B*5701. Jednakże, reakcje nadwrażliwości na abakawir

były zgłaszane z mniejszą częstością u pacjentów, którzy nie są nosicielami tych alleli.

Z tego względu należy przestrzegać następujących zaleceń:

- Status nosicielstwa HLA-B*5701 musi zawsze być udokumentowany przed rozpoczęciem leczenia
- Nigdy nie należy rozpoczynać leczenia produktem Ziagen u pacjentów, u których występuje HLA-B*5701, ani u pacjentów, u których nie występuje HLA-B*5701 i u których podejrzewano wystąpienie reakcji nadwrażliwości na abakawir podczas wcześniejszego stosowania schematu leczenia zawierającego abakawir (np. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- **Należy natychmiast przerwać leczenie produktem Ziagen**, nawet u pacjentów bez alleli HLA-B*5701, jeśli podejrzewa się wystąpienie reakcji nadwrażliwości. Opóźnienie przerwania leczenia produktem Ziagen po wystąpieniu nadwrażliwości może prowadzić do wystąpienia zagrażającej życiu reakcji.
- Po przerwaniu leczenia produktem Ziagen z powodu podejrzenia reakcji nadwrażliwości, **pacjent nie może już nigdy przyjmować produktu Ziagen ani innych produktów leczniczych zawierających abakawir** (np. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- Ponowne rozpoczęcie stosowania produktów zawierających abakawir po podejrzeniu wystąpienia reakcji nadwrażliwości na abakawir może spowodować szybki nawrót objawów w ciągu kilku godzin. Nawrót jest zwykle cięższy niż reakcja początkowa i może wystąpić zagrażające życiu obniżenie ciśnienia tętniczego oraz zgon.
- Aby uniknąć ponownego podania abakawiru, pacjentów, u których podejrzewano wystąpienie reakcji nadwrażliwości, należy poinstruować, aby usunęły pozostałość produktu Ziagen w postaci roztworu doustnego.
- Opis kliniczny reakcji nadwrażliwości na abakawir

Reakcje nadwrażliwości na abakawir dobrze scharakteryzowano podczas badań klinicznych oraz w okresie obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu. Objawy zwykle występowały w ciągu pierwszych sześciu tygodni (mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 11 dni) od rozpoczęcia leczenia abakawirem, **choć reakcje te mogą wystąpić w dowolnym czasie w trakcie leczenia.**

Niemal wszystkie reakcje nadwrażliwości na abakawir obejmują gorączkę i (lub) wysypkę. Inne objawy przedmiotowe i podmiotowe, które obserwowano w przebiegu reakcji nadwrażliwości na abakawir, są opisane szczegółowo w punkcie 4.8 (Opis wybranych działań niepożądanych); są to między innymi objawy ze strony układu oddechowego i objawy żołądkowo-jelitowe. Istotne jest, że takie objawy **mogą prowadzić do błędnego rozpoznania reakcji nadwrażliwości jako choroby układu oddechowego (zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła) lub jako zapalenia żołądka i jelit.**

Objawy dotyczące reakcji nadwrażliwości nasilają się podczas trwania leczenia i mogą zagrażać życiu. Objawy zwykle ustępują po odstawieniu abakawiru.

Rzadko, u pacjentów, którzy przerwali leczenie abakawirem z przyczyn innych niż objawy reakcji nadwrażliwości, występowały również zagrażające życiu reakcje w ciągu kilku godzin po ponownym rozpoczęciu leczenia abakawirem (patrz punkt 4.8, Opis wybranych działań niepożądanych). Ponowne rozpoczęcie podawania abakawiru u tych pacjentów powinno odbywać się w warunkach, gdzie pomoc medyczna jest łatwo dostępna.

Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększone stężenie lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanym etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwtretowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki na dziecko.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być po części związane z opanowywaniem choroby i ze stylem życia. W niektórych przypadkach można wykazać, że stężenie lipidów zmienia się w następstwie leczenia, jednak brak przekonujących dowodów na związek pomiędzy zwiększeniem masy ciała i jakąkolwiek określoną terapią. W celu właściwego monitorowania stężeń lipidów i glukozy we krwi, należy postępować zgodnie z przyjętymi wytycznymi odnośnie leczenia zakażeń HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zapalenie trzustki

Stwierdzono przypadki zapalenia trzustki, ale związek z leczeniem abakawirem jest niepewny.

Leczenie trzema nukleozydami

U pacjentów z wysoką wiremią (>100 000 kopii/ml) wybór leczenia skojarzonego trzema lekami - abakawirem, lamiwudyną i zydowudyną - wymaga szczególnego rozważenia (patrz punkt 5.1).

Odnotowano przypadki nieskuteczności wirusologicznej o wysokim stopniu i nagłej oporności we wczesnym stadium, kiedy abakawir był skojarzony z fumaranem disoproksylu tenofowiru i lamiwudyną w dawkowaniu jeden raz na dobę.

Choroby wątroby

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Ziagen u pacjentów ze współistniejącymi ciężkimi chorobami wątroby. Nie zaleca się stosowania produktu Ziagen u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów, u których występowały uprzednio zaburzenia czynności wątroby, w tym przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, częściej występują zaburzenia czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwtretowirusowego; pacjentów tych należy kontrolować zgodnie z przyjętymi w praktyce standardami. Jeżeli są dowody na pogorszenie przebiegu choroby wątroby u tych pacjentów, należy rozważyć przerwanie bądź zakończenie leczenia.

Pacjenci z jednoczesnym przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, poddawanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się zgonem reakcji niepożądanych ze strony wątroby. Jeżeli jednocześnie stosowane są leki przeciwwirusowe w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów.

Choroby nerek

Produktu Ziagen nie należy podawać pacjentom w końcowym stadium choroby nerek (patrz punkt. 5.2).

Substancje pomocnicze

Ziagen roztwór doustny zawiera 340 mg/ml sorbitolu. Przyjmowany zgodnie z zalecanym dawkowaniem, w każdej dawce 15 ml zawiera około 5 g sorbitolu. Pacjenci z rzadkimi, dziedzicznymi problemami nietolerancji fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu. Sorbitol może mieć nieznaczne działanie przeczyszczające. Wartość kaloryczna sorbitolu to 2,6 kcal/g.

Ziagen roztwór doustny zawiera parahydroksybenzoesan metylu i parahydroksybenzoesan propylu. Mogą one powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ziagen roztwór doustny zawiera 50 mg/ml glikolu propylenowego. Przyjmowany zgodnie z zaleconym dawkowaniem, zawiera około 750 mg glikolu propylenowego w każdej dawce 15 ml.

- Jednoczesne podawanie z innymi substratami dehydrogenazy alkoholowej, takimi jak etanol może powodować działania niepożądane u dzieci w wieku poniżej 5 lat.
- Chociaż nie wykazano toksycznego wpływu glikolu propylenowego na rozród i rozwój potomstwa u zwierząt lub ludzi, może on przenikać do płodu i do mleka matki. Dlatego też podanie glikolu propylenowego pacjentce w ciąży lub karmiącej piersią należy rozważyć po dokonaniu oceny stosunku korzyści do ryzyka, w każdym przypadku indywidualnie.
- Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby powinni pozostawać pod kontrolą lekarza z powodu różnych działań niepożądanych przypisywanych glikolowi propylenowemu, takich jak zaburzenia czynności nerek (ostra martwica kanalików nerkowych), ostra niewydolność nerek i zaburzenia czynności wątroby.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w sytuacji poprawy czynności układu immunologicznego pacjenta (reaktywacji immunologicznej); jednakże zgłaszany czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i te zdarzenia mogą pojawić się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zakażenia oportunistyczne

U pacjentów otrzymujących produkt Ziagen lub inne leki przeciwretrowirusowe mogą w dalszym ciągu rozwijać się zakażenia oportunistyczne i inne powikłania zakażenia wirusem HIV. Dlatego też pacjenci ci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją lekarzy doświadczonych w leczeniu chorób związanych z zakażeniem HIV.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Mimo że dostępne dane z badań klinicznych i obserwacyjnych abakawiru wykazują niespójne wyniki, kilka badań sugeruje zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (zwłaszcza zawału mięśnia sercowego) u pacjentów leczonych abakawirem. W związku z tym przepisując produkt Ziagen, należy podjąć działania w celu zminimalizowania wszystkich czynników ryzyka, których modyfikacja jest możliwa (tj. palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego i hiperlipidemii).

Ponadto w przypadku leczenia pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, należy rozważyć alternatywne opcje leczenia w stosunku do schematu leczenia zawierającego abakawir.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Prawdopodobieństwo interakcji z udziałem P450 z innymi lekami, w tym z abakawirem, jest niskie. Badania *in vitro* wykazały, że abakawir może hamować cytochrom P450 1A1 (CYP 1A1). P450 nie odgrywa głównej roli w metabolizmie abakawiru i abakawir wykazuje ograniczone możliwości hamowania procesów metabolicznych z udziałem enzymu CYP 3A4. *In vitro* wykazano, że abakawir w klinicznie istotnych stężeniach nie hamuje enzymów CYP 2C9 ani CYP 2D6. Nie obserwowano pobudzenia metabolizmu wątrobowego w badaniach klinicznych. Dlatego też jest małe ryzyko interakcji z antyretrowirusowymi inhibitorami proteazy i innymi lekami metabolizowanymi z udziałem głównych enzymów P450. Badania kliniczne wykazały, iż nie występują klinicznie istotne interakcje między abakawirem, zydowudyną i lamiwudyną.

Silne induktory enzymów, takie jak ryfampicyna, fenobarbital i fenytoina, mogą poprzez swoje działanie na UDP-glukuronylotransferazy nieznacznie obniżyć stężenia abakawiru w osoczu.

Etanol: metabolizm abakawiru ulega zmianie podczas podawania jednocześnie alkoholu - AUC abakawiru wzrasta w tych przypadkach o około 41%. Obserwacje te nie zostały uznane za klinicznie istotne. Abakawir nie wpływa na metabolizm alkoholu.

Metadon: w badaniu farmakokinetyki wykazano, że metadon stosowany jednocześnie z abakawirem podawanym w dawce 600 mg dwa razy na dobę, obniżał o 35% C_{max} i o 1 godzinę wydłużał t_{max} , ale AUC nie ulegało zmianie. Zmiana farmakokinetyki abakawiru, jak się uważa, nie ma znaczenia klinicznego. W tym badaniu abakawir podwyższał o 22% średni ogólnoustrojowy klirens metadonu. Dlatego też nie można wykluczyć pobudzania enzymów metabolizujących leki. Pacjentów leczonych metadonem i abakawirem należy obserwować, gdyż mogą u nich wystąpić objawy odstawienia, wskazujące na zaniżone dawkowanie; czasami może być więc konieczna zmiana dawkowania metadonu.

Retinoidy: retinoidy są eliminowane za pośrednictwem dehydrogenazy alkoholowej. Interakcja z abakawirem jest możliwa, ale nie została zbadana.

Riocyguat: w warunkach *in vitro* abakawir hamuje enzym CYP 1A1. Jednoczesne podanie pojedynczej dawki riocyguatu (0,5 mg) pacjentom zakażonym HIV, przyjmującym w skojarzeniu abakawir, dolutegawir i lamiwudynę (w dawce 600 mg/50 mg/300 mg raz na dobę), powodowało około 3-krotne zwiększenie AUC(0-∞) riocyguatu, w porównaniu do historycznych wartości AUC(0-∞) riocyguatu, zgłaszanych u osób zdrowych. Może być konieczne zmniejszenie dawki riocyguatu. W celu sprawdzenia zaleceń dotyczących dawkowania riocyguatu, należy zapoznać się informacją o tym leku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Zgodnie z ogólną zasadą, podczas podejmowania decyzji o zastosowaniu leków przeciwretrowirusowych w celu leczenia zakażenia HIV u kobiet w ciąży, a w konsekwencji w celu zmniejszenia ryzyka wertykalnego przeniesienia HIV na noworodka, należy brać pod uwagę zarówno dane z badań na zwierzętach, jak i doświadczenie kliniczne u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczne działanie na rozwijające się zarodki i płody u szczurów, ale nie u królików (patrz punkt 5.3). Wykazano działanie rakotwórcze abakawiru na modelach zwierzęcych (patrz punkt 5.3). Nie jest znane znaczenie kliniczne tych danych dla ludzi. U ludzi wykazano przenikanie abakawiru i (lub) jego metabolitów przez łożysko.

U kobiet w ciąży, w tym u ponad 800, u których stosowano abakawir w pierwszym trymestrze ciąży i u ponad tysiąca, u których stosowano abakawir w drugim i trzecim trymestrze, nie wykazano wpływu abakawiru na występowanie wad rozwojowych u płodu ani toksyczności dla płodu/novorodka. Z tych danych wynika, że ryzyko wad rozwojowych u ludzi jest mało prawdopodobne.

Zaburzenia mitochondrialne

W warunkach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Abakawir i jego metabolity są wydzielane do mleka samic szczurów. Abakawir jest też wydzielany do mleka u ludzi. Nie ma danych na temat bezpieczeństwa stosowania abakawiru u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy. Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu abakawiru na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań na temat wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W przypadku wielu reakcji niepożądanych nie jest jasne, czy związane są one z produktem Ziagen,

z innymi lekami stosowanymi w leczeniu HIV, czy też są wynikiem samego procesu chorobowego. Wiele z wymienionych poniżej reakcji niepożądanych występuje często (nudności, wymioty, biegunka, gorączka, letarg, wysypka) u pacjentów nadwrażliwych na abakawir. Z tego powodu pacjentów z jakimkolwiek z tych objawów należy dokładnie zbadać, czy nie występuje u nich reakcja nadwrażliwości (patrz punkt 4.4). Bardzo rzadko stwierdzano przypadki rumienia wielopostaciowego, zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej martwicy naskórka u pacjentów, u których nie można było wykluczyć reakcji nadwrażliwości na abakawir. W takich przypadkach produkty lecznicze zawierające abakawir należy trwale odstawić.

Większość objawów niepożądanych nie ograniczała leczenia. Następujące kryteria zostały zastosowane do ich klasyfikacji: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do <1/10), niezbyt często (>1/1000 do <1/100), rzadko (>1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: brak łaknienia

Bardzo rzadko: kwasica mleczanowa

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty, biegunka

Rzadko: zapalenie trzustki

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka (bez objawów ogólnych)

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: gorączka, letarg, osłabienie

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość na abakawir

Objawy przedmiotowe i podmiotowe tej reakcji nadwrażliwości są wymienione poniżej. Zostały one zidentyfikowane albo na podstawie badań klinicznych albo na podstawie danych z nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania po wprowadzeniu do obrotu. Objawy zaobserwowane **u co najmniej 10%** pacjentów z reakcją nadwrażliwości są zaznaczone pogrubioną czcionką.

Prawie wszyscy pacjenci, u których rozwijają się reakcje nadwrażliwości, mają gorączkę i (lub) wysypkę (zazwyczaj plamisto-grudkową lub pokrzywkową), jako część zespołu chorobowego, jednak występowały reakcje bez wysypki lub gorączki. Inne kluczowe objawy obejmują objawy ze strony przewodu pokarmowego, układu oddechowego oraz objawy ogólnoustrojowe, takie jak ospałość i złe samopoczucie.

Skóra

Wysypka (zwykle plamisto-grudkowa lub pokrzywkowa)

Układ pokarmowy

Nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, owrzodzenie jamy ustnej

Układ oddechowy

Duszność, kaszel, ból gardła, zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych, niewydolność oddechowa

Różne

Gorączka, letarg, złe samopoczucie, obrzęki, limfadenopatia,

	niedociśnienie, zapalenie spojówek, reakcje anafilaktyczne
<i>Zaburzenia neurologiczne i psychiczne</i>	Bóle głowy , parestezje
<i>Zaburzenia hematologiczne</i>	Limfopenia
<i>Wątroba i trzustka</i>	Podwyższone wyniki badań czynności wątroby , zapalenie wątroby, niewydolność wątroby
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe</i>	Bóle mięśni , rzadko rozpad mięśni, bóle stawów, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej
<i>Zaburzenia urologiczne</i>	Zwiększone stężenie kreatyniny, niewydolność nerek

Objawy związane z reakcją nadwrażliwości nasilają się w przypadku kontynuowania leczenia i mogą zagrażać życiu, a w rzadkich przypadkach prowadziły do zgonu.

Ponowne podanie abakawiru po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na abakawir powoduje szybki nawrót objawów w ciągu kilku godzin. Taki nawrót reakcji nadwrażliwości ma zazwyczaj cięższy przebieg niż reakcja początkowa i może obejmować zagrażające życiu obniżenie ciśnienia tętniczego oraz zgon. Podobne reakcje obserwowano również niezbyt często po ponownym rozpoczęciu leczenia abakawirem u pacjentów, u których wystąpił tylko jeden z głównych objawów nadwrażliwości (patrz wyżej) przed przerwaniem leczenia abakawirem, oraz, w bardzo rzadkich przypadkach, u pacjentów, u których ponownie rozpoczęto leczenie i którzy poprzednio nie mieli objawów reakcji nadwrażliwości (tj. pacjentów, których wcześniej uznano za tolerujących abakawir).

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego mogą zwiększyć się masa ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwtretowirusowej może dojść do reakcji zapalnych lub mogą wystąpić nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w sytuacji poprawy czynności układu immunologicznego pacjenta (reaktywacji immunologicznej); jednakże czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one pojawić się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Martwica kości

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwtretowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych badań biochemicznych

W kontrolowanych badaniach klinicznych niezbyt często występowały nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, przy czym nie było różnic w częstości ich występowania pomiędzy grupą leczoną produktem Ziagen, a grupą kontrolną.

Dzieci i młodzież

Spśród 1206 pacjentów zakażonych HIV z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 3 miesięcy do 17 lat włączonych do badania ARROW (COL 105677), 669 przyjmowało abakawir w skojarzeniu

z lamiwudyną raz na dobę lub dwa razy na dobę (patrz punkt 5.1). Nie zaobserwowano dodatkowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z populacji dzieci i młodzieży stosujących dawkowanie raz lub dwa razy na dobę w porównaniu do populacji dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych podawano pacjentom produkt Ziagen w pojedynczych dawkach do 1200 mg i dawkach dobowych do 1800 mg. Nie notowano działań niepożądanych innych niż zarejestrowane podczas podawania zwykłych dawek. Działanie większych dawek leku nie jest znane. W przypadku przedawkowania leku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia objawów zatrucia (patrz punkt. 4.8) i w razie konieczności wdrożyć standardowe leczenie objawowe. Nie wiadomo, czy abakawir może być usuwany z organizmu podczas dializy otrzewnowej lub hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J05AF06.

Mechanizm działania

Abakawir jest nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NRTI). Jest silnym selektywnym inhibitorem wirusa HIV-1 i HIV-2. Abakawir jest metabolizowany wewnątrzkomórkowo do aktywnej postaci trójfosforanu 5' karbowiru (TP).

Badania *in vitro* wykazały, że mechanizm jego działania na wirusa HIV polega na hamowaniu enzymu odwrotnej transkryptazy HIV, następstwem czego jest zakończenie łańcucha i przerwanie cyklu replikacji wirusa. Przeciwwirusowe działanie abakawiru w hodowlach komórkowych nie było antagonizowane, gdy lek był stosowany w skojarzeniu z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI): dydanozyną, emtrycytabiną, lamiwudyną, stawudyną, tenofowirem lub zydowudyną, nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI) newirapiną lub inhibitorem proteazy (PI) amprenawirem.

Oporność

Oporność in vitro

Oporne na abakawir szczepy wirusa HIV-1 wyizolowano *in vitro* i są one związane ze specyficznymi genotypowymi zmianami w regionie kodonu (kodony M184V, K65R, L74V i Y115F) odwrotnej transkryptazy (RT). Oporność na abakawir rozwija się stosunkowo powoli *in vitro* wymagając wielokrotnych mutacji dla klinicznie istotnego zwiększenia w EC₅₀ w porównaniu do dzikiego szczepu wirusa.

Oporność in vivo (pacjenci wcześniej nie leczeni)

W szczepach wyizolowanych od większości pacjentów leczonych przeciwwirusowo bez powodzenia w schemacie zawierającym abakawir, wykazano w podstawowych badaniach klinicznych albo brak zmian związanych z NRTI w porównaniu do wartości początkowych (45%), albo wyselekcjonowanie tylko mutacji M184V lub M184I (45%). Całkowita częstość wyselekcjonowania mutacji M184V lub M184I była wysoka (54%), a mniej częsta była selekcja mutacji L74V (5%), K65R (1%) i Y115F (1%). Wykazano, że dołączenie zydowudyny do schematu leczenia zmniejszyło częstość

selekcjonowania L74V i K65R podczas stosowania abakawiru (z zydowudyną: 0/40, bez zydowudyny: 15/192, 8%).

Leczenie	Abakawir + Combivir ¹	Abakawir + lamiwudyna + NNRTI	Abakawir + lamiwudyna + PI (lub PI/rytonawir)	Razem
Liczba pacjentów	282	1094	909	2285
Liczba niepowodzeń wirusologicznych	43	90	158	291
Liczba genotypów "On-Therapy"	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 jest połączeniem stałych dawek lamiwudyny i zydowudyny.

². W tym 3 niepowodzenia wirusologiczne i 4 niepotwierdzone niepowodzenia wirusologiczne.

³. Liczba pacjentów z ≥ 1 mutacją analogów tymidyny (TAM).

TAM mogły być selekcjonowane kiedy analogi tymidyny były kojarzone z abakawirem. W jednej metaanalizie ośmiu badań klinicznych TAM nie były selekcjonowane przez schematy zawierające abakawir bez zydowudyny (0/127), ale były selekcjonowane przez schematy zawierające abakawir i tymidynowe analogi zydowudyny (22/86, 26%).

Oporność *in vivo* (pacjenci uprzednio leczeni)

Znaczące klinicznie zmniejszenie wrażliwości na abakawir wykazano w szczepach wyizolowanych od leczonych wcześniej pacjentów z niekontrolowanym namnażaniem wirusów opornych na inne inhibitory nukleozydów. W metaanalizie pięciu badań klinicznych, w których abakawir był dodany w celu zintensyfikowania leczenia, u 123 spośród 166 pacjentów (74%) występowała mutacja M184V/I, u 50 (30%) - T215Y/F, u 45 (27%) - M41L, u 30 (18%) - K70R, a u 25 (15%) - D67N. Nie występowała mutacja K65R, a mutacje L74V i Y115F były niezbyt częste ($\leq 3\%$). Modelowanie regresją logarytmiczną prognostycznej wartości genotypu [dostosowanej do wartości początkowej HIV-1 RNA (vRNA) w osoczu, liczby komórek CD4+, liczby i czasu trwania wcześniejszych kuracji przeciwretrowirusowych] wykazało, że występowanie 3 lub więcej mutacji związanych z opornością na NRTI było związane ze zmniejszoną odpowiedzią w 4. tygodniu ($p=0,015$) lub 4 albo więcej mutacji średnio w 24. tygodniu ($p\leq 0,012$). Dodatkowo wprowadzenie aminokwasu na pozycji 69 lub mutacja Q151M, zazwyczaj znajdująca w powiązaniu z A62V, V751, F77L i Y116F, powoduje wysoki poziom oporności na abakawir.

Początkowa mutacja odwrotnej transkryptazy	Tydzień 4. (n = 166)		
	n	Średnia zmiana vRNA (log ₁₀ c/ml)	Odsetek z <400 kopii/ml v. RNA
Brak	15	-0,96	40%
Tylko M184V	75	-0,74	64%
Dowolna pojedyncza mutacja NRTI	82	-0,72	65%
Dowolne dwie mutacje związane z NRTI	22	-0,82	32%
Dowolne trzy mutacje związane z NRTI	19	-0,30	5%
Cztery lub więcej mutacji związanych z NRTI	28	-0,07	11%

Oporność fenotypowa i oporność krzyżowa

Aby wystąpiła oporność fenotypowa na abakawir konieczna jest mutacja M184V z przynajmniej jedną, inną mutacją wyselekcjonowaną przez abakawir, lub M184V z mnogimi TAM. Fenotypowa oporność krzyżowa na inne NRTI z mutacją wyłącznie M184V lub M184I jest ograniczona. Zydowudyna, didanozyna, stawudyna i tenofovir zachowują swoje działanie przeciwtretowirusowe na takie odmiany HIV-1. Występowanie mutacji M184V razem z K65R zwiększa krzyżową oporność na abakawir i tenofovir, didanozynę i lamiwudynę, a M184V z L74V zwiększa krzyżową oporność na abakawir, didanozynę i lamiwudynę. Występowanie mutacji M184V razem z Y115F zwiększa krzyżową oporność na abakawir i lamiwudynę. Właściwe stosowanie abakawiru powinno uwzględniać aktualnie zalecane algorytmy oporności.

Krzyżowa oporność na abakawir i leki przeciwwirusowe innych klas (tj. inhibitory proteazy lub nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy) jest mało prawdopodobna.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wykazane korzyści stosowania Ziagenu oparte są głównie na wynikach badań przeprowadzonych u dorosłych pacjentów nieleczonych dotychczas przeciwtretowirusowo, z zastosowaniem dawkowania produktu Ziagen 300 mg dwa razy na dobę, w połączeniu z zydowudyną i lamiwudyną.

Dawkowanie dwa razy na dobę (300 mg)

- *Dorośli nieleczeni przeciwtretowirusowo*

U dorosłych pacjentów abakawir w leczeniu skojarzonym z lamiwudyną i zydowudyną powodował, że odsetek pacjentów z nieoznaczalnym poziomem wirusa (< 400 kopii/ml) z odpowiadającym mu wzrostem poziomu komórek CD₄ wynosił około 70% (analiza wszystkich pacjentów włączonych do badania przeprowadzona w 48. tygodniu).

W badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo u dorosłych pacjentów porównano działanie skojarzenia abakawiru, lamiwudyny i zydowudyny ze skojarzeniem indynawiru, lamiwudyny i zydowudyny. Z powodu dużej liczby pacjentów, którzy przedwcześnie przerwali leczenie (w randomizowanym ramieniu 42% pacjentów przerwało leczenie przed upływem 48. tygodnia) nie można wyciągnąć wniosków dotyczących skuteczności porównywanych zestawów leków w 48. tygodniu leczenia. Niemniej jednak zaobserwowano podobne działanie przeciwwirusowe w grupach przyjmujących abakawir lub indynawir w skojarzeniu z innymi lekami; wyrażone było ono odsetkiem pacjentów z niewykrywalnym poziomem wirusa (≤ 400 kopii/ml, w analizie wszystkich pacjentów włączonych do leczenia (ITT), 47% do 49%; w analizie pacjentów, którzy zakończyli leczenie (AT), 86% do 94% odpowiednio zawierającymi abakawir lub indynawir), lepsze wyniki uzyskano stosując skojarzenia lekowe z indynawirem, szczególnie w podgrupie pacjentów z wysoką wiremią przed rozpoczęciem leczenia (wartość początkowa wiremii >100 000 kopii/ml, analiza ITT, 46% do 55%; analiza AT, 84% do 93% odpowiednio dla abakawiru i indynawiru).

W wielośrodkowym badaniu kontrolowanym z podwójnie ślepą próbą (CNA30024), 654 dorosłych pacjentów zakażonych HIV nieleczonych dotychczas przeciwtretowirusowo zostało randomizowanych zarówno do grupy otrzymującej abakawir 300 mg dwa razy na dobę lub zydowudynę 300 mg dwa razy na dobę, obydwie grupy w połączeniu z lamiwudyną 150 mg dwa razy na dobę i efawirenzem 600 mg raz na dobę. Długość podwójnie ślepej próby wynosiła co najmniej 48 tyg. W analizie populacji pacjentów, którzy otrzymali leki (ITT), 70% pacjentów w grupie abakawiru, w porównaniu do 69% pacjentów z grupy zydowudyny uzyskało wirusologiczną odpowiedź w postaci spadku HIV-1 RNA w surowicy 50 kopii/ml w 48 tyg leczenia (przyjęta wartość dla oceny różnic w leczeniu: 0,8; 95% CI – 6,3; 7,9). W analizie pacjentów, którzy zakończyli leczenie (AT) różnice pomiędzy leczonymi grupami były bardziej znaczące: 88% pacjentów w grupie abakawiru w porównaniu do 95% pacjentów z grupy zydowudyny (przyjęta wartość dla oceny różnic w leczeniu: -6,8; 95% CI – 11,8; - 1,7). Jednakże obydwie analizy pozostają zgodne z wnioskiem o nie

mniejszej skuteczności abakawiru w obydwu badanych grupach.

W randomizowanym (1:1:1), podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu ACT5095 przeprowadzonym z udziałem 1147 wcześniej nieleczonych, dorosłych pacjentów, porównywano 3 schematy leczenia: zydowudyna (ZDV), lamiwudyna (3TC), abakawir (ABC), efawirenz (EFV) vs. ZDV/3TC/EFV vs. ZDV/3TC/ABC. Po upływie połowy 32 tygodniowego badania wykazano, że terapia trójnukleotydomowa ZDV/3TC/ABC jest mniej skuteczna od pozostałych dwóch, niezależnie od początkowego poziomu wirerii (< lub > od 100 000 kopii/ml) przy czym 26% przypadków z grupy ZDV/3TC/ABC, 16% z grupy ZDV/3TC/EFV i 13% z grupy stosującej schemat czterolekowy oceniono jako niepowodzenie wirusologiczne (RNA HIV >200 kopii/ml). W 48 tygodniu leczenia odsetek pacjentów z RNA HIV <50 kopii/ml wynosił w schematach ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV i ZDV/3TC/ABC/EFV odpowiednio 63%, 80% i 86%. Komisja ds. monitorowania danych dotyczących bezpieczeństwa wstrzymała na tym etapie badania grupy ZDV/3TC/ABC z powodu wysokiego odsetka pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym. Pozostałe grupy kontynuowały badanie w formie zaślepionej. Po upływie połowy 144-tygodniowego badania terapię u 25% pacjentów z grupy ZDV/3TC/ABC/EFV i 26% pacjentów z grupy ZDV/3TC/EFV oceniono jako niepowodzenie wirusologiczne. Nie było znaczącej różnicy w czasie do wystąpienia pierwszego niepowodzenia wirusologicznego (p=0,73, log-rank test) pomiędzy tymi dwiema grupami. W badaniu tym dodanie ABC do ZDV/3TC/EFV nie zwiększało skuteczności w sposób znaczący.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
niepowodzenie wirusologiczne (HIV RNA >200 kopii/ml)	32 tygodnie	26%	16%	13%
	144 tygodnie	-	26%	25%
powodzenie wirusologiczne (48 tyg. HIV RNA < 50 kopii/ml)		63%	80%	86%

- *Dorośli leczeni przeciwretrowirusowo*

U dorosłych umiarkowanie intensywnie leczonych przeciwretrowirusowo dodanie abakawiru do skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego powodowało nieznaczłą poprawę wyrażoną zmniejszeniem wirerii (średnia zmiana 0,44 log₁₀ kopii/ml w 16. tygodniu).

U pacjentów wcześniej intensywnie leczonych NRTI skuteczność abakawiru jest bardzo mała. Stopień korzystnego działania jako część nowego schematu dawkowania leczenia skojarzonego zależy od czasu i rodzaju stosowanej wcześniej terapii, która mogła wyselekcjonować szczepy wirusa HIV-1 wykazujące krzyżową oporność na abakawir.

Dawkowanie raz na dobę (600 mg)

- *Dorośli nieleczeni przeciwretrowirusowo*

Dawkowanie abakawiru raz na dobę zostało skutecznie sprawdzone w 48 tygodniowym wieloośrodkowym badaniu kontrolowanym (CNA30021) u 770 dorosłych pacjentów zakażonych HIV nieleczonych przeciwretrowirusowo. Byli to głównie bezobjawowi pacjenci zakażeni wirusem HIV (stopień A według Centrum Zwalczenia i Zapobiegania Chorobom ang. CDC). Pacjenci zostali randomizowani do grupy otrzymującej abakawir 600 mg raz na dobę lub 300 mg dwa razy na dobę w połączeniu z efawirenzem i lamiwudyną podawaną raz na dobę. Podobną skuteczność kliniczną (punkt oceny dla różnicy skuteczności - 1,7 95% CI-8,4; 4,9) stwierdzono w obydwu schematach leczenia. Mogą zostać wyciągnięte wnioski, że w 95% przedziale ufności rzeczywista różnica w przewadze nie jest większa, niż 8,4% podczas dawkowania dwa razy na dobę. Potencjalne różnice są zbyt małe do wyciągnięcia ogólnego wniosku, że abakawir raz na dobę ma nie mniejszą skuteczność, niż abakawir dwa razy na dobę.

Występowała także niska ogółem częstość niepowodzeń wirusologicznych (poziom wirerii >50 kopii/ml) w obu grupach leczenia raz i dwa razy na dobę (odpowiednio 10% i 8%). W małej liczbie próbek analizy genotypowej występowała tendencja w kierunku zwiększonej częstości mutacji związanej z lekami NRTI przy dawkowaniu raz na dobę versus dawkowanie abakawiru dwa razy na dobę. Nie można na tej podstawie postawić jednoznacznych wniosków ze względu na małą liczbę danych pochodzących z tego badania. Długofalowe badania abakawiru ze stosowaniem dawki raz na dobę (powyżej 48 tyg) są obecnie nieliczne.

- *Dorośli leczeni przeciwretrowirusowo*

W badaniu CAL 30001, 182 pacjentów uprzednio leczonych przeciwretrowirusowo z niepowodzeniem wirusologicznym zostało randomizowanych i otrzymało leczenie produktem złożonym z abakawiru i lamiwudyny (FDC) raz na dobę albo abakawir 300 mg dwa razy na dobę plus lamiwudyna 300 mg raz na dobę, w obydwu schematach leczenia w połączeniu z tenofowirem i PI lub NNRTI przez 48 tyg. Wyniki wskazują, że w grupie otrzymującej FDC skuteczność nie była mniejsza, niż w grupie otrzymującej abakawir dwa razy na dobę, opierając się na podobnej redukcji RNA HIV mierzonej jako średnie pole pod krzywą minus wyjściowe (odpowiednio AAUCMB; $1,65 \log_{10}$ kopii/ml versus $1,83 \log_{10}$ kopii/ml; 95% CI - 0,13; 0,38). Odsetek pacjentów z RNA HIV <50 kopii/ml (50% versus 47%) i <400 kopii/ml (54% versus 57%) był także podobny w obydwu grupach (populacja ITT). Jednakże z powodu, że pacjenci włączeni do badania byli uprzednio umiarkowanie intensywnie leczeni przeciwretrowirusowo z różnym wyjściowym poziomem wirerii, to wyniki badania powinny być interpretowane z dużą ostrożnością.

W badaniu ESS30008, 260 pacjentów z uzyskaną supresją wirusa w wyniku początkowego zastosowania schematu leczenia abakawir 300 mg plus lamiwudyna 150 mg, obydwa podawane dwa razy na dobę i PI lub NNRTI zostało randomizowanych do grupy kontynuującej to leczenie lub przechodzili na leczenie abakawir/lamiwudyna (FDC) plus PI lub NNRTI przez 48 tygodni.

Wyniki wskazują, że leczenie w grupie związanej ze stosowaniem produktu abakawir/lamiwudyna (FDC) było związane z podobną odpowiedzią wirusologiczną (nie mniej skuteczną), w porównaniu do grupy abakawir plus lamiwudyna, bazując na odsetku pacjentów z RNA HIV -1 <50 kopii/ml (odpowiednio 90% i 85%, 95% CI -2,7; 13,5).

- *Dodatkowe informacje*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Ziagen w wielu różnych wielolekowych schematach leczenia nie została jeszcze w pełni oceniona (szczególnie w połączeniach z nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy).

Abakawir przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) (patrz punkt 5.2) i jak wykazano, zmniejsza w nim poziom HIV-1 RNA. Jednakże nie ma to wpływu na stan neuropsychiczny pacjentów z zespołem otępiennym w przebiegu AIDS.

Dzieci i młodzież

Randomizowane porównanie dawkowania abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną obejmujące schematy dawkowania raz na dobę i dwa razy na dobę przeprowadzono w trakcie randomizowanego, wielośrodkowego, kontrolowanego badania u pacjentów zakażonych HIV w populacji dzieci i młodzieży. Do badania ARROW (COL 105677) włączono 1206 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 3 miesięcy do 17 lat i zastosowano dawki w przeliczeniu na masę ciała zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia (leczenie przeciwretrowirusowe zakażeń HIV u niemowląt i dzieci, 2006). Po 36 tygodniach stosowania schematu dawkowania obejmującego abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną dwa razy na dobę, 669 kwalifikujących się pacjentów zostało zrandomizowanych do grupy kontynuującej leczenie abakawirem w skojarzeniu z lamiwudyną według schematu dwa razy na dobę lub grupy, w której zmieniono dawkowanie na stosowanie raz na dobę przez co najmniej 96 tygodni. W tym badaniu klinicznym nie uzyskano danych

dotyczących dzieci w wieku poniżej jednego roku życia. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej:

Odpowiedź wirusologiczna na podstawie stężenia HIV-1 RNA w osoczu mniejszego niż 80 kopii/ml w tygodniu 48 i tygodniu 96, po zastosowaniu abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną raz na dobę w porównaniu ze stosowaniem dwa razy na dobę u pacjentów zrandomizowanych w badaniu ARROW (analiza obserwacyjna)

	Dwa razy na dobę N (%)	Raz na dobę N (%)
Tydzień 0 (po \geq 36 tygodniach leczenia)		
HIV-1 RNA w osoczu <80 c/mL	250/331 (76)	237/335 (71)
Różnica ryzyka (raz na dobę-dwa razy na dobę)	-4,8% (95% CI -11,5% to +1,9%), p=0,16	
Tydzień 48		
HIV-1 RNA w osoczu <80 c/mL	242/331 (73)	236/330 (72)
Różnica ryzyka (raz na dobę-dwa razy na dobę)	-1,6% (95% CI -8,4% to +5,2%), p=0,65	
Tydzień 96		
HIV-1 RNA w osoczu <80 c/mL	234/326 (72)	230/331 (69)
Różnica ryzyka (raz na dobę-dwa razy na dobę)	-2,3% (95% CI -9,3% to +4,7%), p=0,52	

Wykazano nie mniejszą skuteczność leczenia w grupie, w której zastosowano abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną raz na dobę jak w grupie stosującej abakawir w skojarzeniu z lamiwudyną dwa razy na dobę, zgodnie z określonym marginesem równoważności -12%, w zakresie osiągnięcia pierwszorzędnego punktu końcowego, <80 kopii/ml w tygodniu 48, jak i w tygodniu 96 (drugorzędowy punkt końcowy) oraz dla pozostałych wyników badanych stężeń progowych (<200 kopii/ml, < 400 kopii/ml, <1000 kopii/ml), których wyniki zmieściły się w marginesie równoważności. Analiza podgrup w zakresie różnorodności grup stosujących schemat raz na dobę *versus* dwa razy na dobę, wykazała brak istotnego wpływu płci, wieku lub miana wirusa w momencie randomizacji. Wyniki potwierdziły równoważność niezależnie od sposobu analizowania danych.

W oddzielnym badaniu porównującym niezaślepienie leczenie skojarzone nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (ang. Nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, NRTI) w sposób zaślepiony podawanych z nelfinawirem lub bez nelfinawiru u dzieci, u większego odsetka leczonych abakawirem w skojarzeniu z lamiwudyną (71%) lub abakawirem w skojarzeniu z zydowudyną (60%) obserwowano stężenie HIV-1 RNA \leq 400 kopii/ml w tygodniu 48, w porównaniu do leczonych lamiwudyną w skojarzeniu z zydowudyną - 47% (p=0,09, analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. intention to treat analysis). Podobnie, u większego odsetka dzieci leczonych z zastosowaniem leczenia skojarzonego zawierającego abakawir obserwowano stężenie HIV-1 RNA \leq 50 kopii/ml w tygodniu 48 (odpowiednio 53%, 42% i 28%, p=0,07).

W badaniu farmakokinetycznym (PENTA 15) u czworga uczestników z kontrolowaną wiremią w wieku poniżej 12 miesięcy zmieniono schemat dawkowania z abakawiru w skojarzeniu z lamiwudyną podawanego w postaci roztworu doustnego dwa razy na dobę na dawkowanie raz na dobę. U trzech z nich miano wirusa było niewykrywalne, a u jednej stężenie HIV-RNA w osoczu wynosiło 900 kopii/ml w tygodniu 48. U żadnego z nich nie zaobserwowano żadnych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Abakawir jest szybko i dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym. Całkowita biodostępność u dorosłych podanego doustnie abakawiru wynosi około 83%. Po podaniu doustnym średni czas (t_{max}) do uzyskania maksymalnego stężenia abakawiru w surowicy (C_{max}) wynosi ok. 1,5 h po podaniu w postaci tabletek i około 1,0 h po podaniu w postaci roztworu.

Nie zaobserwowano różnic pomiędzy AUC dla tabletek i roztworu doustnego. W zakresie dawek terapeutycznych po podaniu 300 mg abakawiru dwa razy na dobę średnie (CV) w stanie stacjonarnym, C_{max} i C_{min} abakawiru wynosiły odpowiednio w przybliżeniu 3,00 $\mu\text{g/ml}$ (30%) i 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (99%). Średnie (CV) AUC po podaniu leku co 12 godzin wynosiło 6,02 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29%), co odpowiada dobowemu AUC w przybliżeniu 12,0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Wartość C_{max} dla roztworu doustnego jest nieco większa niż dla tabletek. Po podaniu tabletki abakawiru w dawce 600 mg, średnie (CV) abakawiru C_{max} wynosiło w przybliżeniu 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28%) i średnie (CV) AUC $_{\infty}$ wynosiło 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21%).

Posiłki powodują przedłużenie wchłaniania i obniżenie C_{max} , ale nie wpływają na stężenia całkowite w osoczu (AUC). Dlatego też produkt Ziagen może być przyjmowany z posiłkiem lub bez posiłku.

Dystrybucja

Po podaniu leku dożylnie, pozorna objętość dystrybucji wynosi około 0,8 l/kg, co wskazuje na swobodne przenikanie abakawiru do tkanek.

Badania u pacjentów zakażonych wirusem HIV wykazały dobre przenikanie abakawiru do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR), przy czym stosunek AUC w PMR do AUC w osoczu mieści się w zakresie 30 do 44%. Obserwowane wartości maksymalnych stężeń są 9-krotnie wyższe niż IC_{50} abakawiru, wynoszące 0,08 $\mu\text{g/ml}$ lub 0,26 μM , gdy abakawir był podawany w dawce 600 mg dwa razy na dobę.

W badaniach *in vitro* wykazano, że abakawir w stężeniach terapeutycznych łączy się słabo lub umiarkowanie z białkami osocza ludzkiego (ok. 49%). To wskazuje na małe prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji z innymi lekami polegających na wypieraniu z połączeń białkowych.

Metabolizm

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie, a około 2% podanej dawki leku jest wydalane w postaci niezmienionej przez nerki. Metabolizm leku u ludzi odbywa się głównie z udziałem dehydrogenazy alkoholowej i mechanizmu glukuronidacji, w którym powstaje kwas 5'-karboksylowy i 5'-glukuronid, stanowiące około 66% podanej dawki. Metabolity są wydalane z moczem.

Eliminacja

Średni okres półtrwania abakawiru w osoczu wynosi około 1,5 godz. Po wielokrotnym podaniu doustnym abakawiru w dawce 300 mg dwa razy na dobę nie stwierdzono znaczącej kumulacji leku. Eliminacja abakawiru odbywa się poprzez metabolizm wątrobowy a następnie wydalanie metabolitów głównie z moczem. Metabolity i abakawir w postaci niezmienionej wydalane z moczem stanowią około 83% podanej dawki abakawiru, pozostała część jest wydalana z kałem.

Farmakokinetyka wewnątrzkomórkowa

W badaniu przeprowadzonym u 20 pacjentów zakażonych HIV otrzymujących abakawir 300 mg dwa razy na dobę, z tylko jedną dawką 300 mg przyjętą przed 24 godzinnym okresem pobierania próbek, wewnątrzkomórkowy średni geometryczny końcowy okres półtrwania karbowiru -TP w stanie stacjonarnym wyniósł 20,6 godziny w porównaniu do średniej geometrycznej okresu półtrwania abakawiru w osoczu wynoszącej 2,6 godziny. W skrzyżowanym badaniu u 27 pacjentów zakażonych HIV, wewnątrzkomórkowe narażenie na karbowir-TP było większe podczas podawania abakawiru w dawce 600 mg raz na dobę (AUC $_{24,ss}$ + 32%, $C_{max24,ss}$ + 99% i C_{trough} + 18%) niż podczas dawkowania 300 mg dwa razy na dobę. W podsumowaniu, podobnej wewnątrzkomórkowej kinetyki

należy się spodziewać dla abakawiru 600 mg podawanego raz na dobę. Wyniki te uzasadniają stosowanie abakawiru 600 mg na dobę w leczeniu pacjentów zakażonych HIV. Ponadto skuteczność i bezpieczeństwo abakawiru podawanego raz na dobę wykazano w podstawowym badaniu klinicznym (CNA 30021, patrz punkt 5.1 Doświadczenia kliniczne).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Abakawir jest metabolizowany głównie w wątrobie. Farmakokinetykę abakawiru przebadano u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (5-6 punktów w skali Child-Pugh) otrzymujących pojedynczą dawkę 600 mg; mediana (zakres) wartości AUC wyniosła 24,1 (10,4 do 54,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Analiza wyników pokazała, że nastąpiło zwiększenie AUC abakawiru średnio (90% CI) 1,89-krotne [1,32; 2,70] i zwiększenie okresu półtrwania w fazie eliminacji średnio (90% CI) 1,58-krotne [1,22; 2,04]. Nie ma jednoznacznych zaleceń dotyczących zmniejszenia dawek abakawiru u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na znaczną zmienność ekspozycji na abakawir w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania abakawiru u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Abakawir jest głównie metabolizowany przez wątrobę i około 2% leku jest wydalane w postaci niezmięnionej z moczem. Właściwości farmakokinetyczne abakawiru u pacjentów w końcowym stadium choroby nerek są podobne, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Dlatego też nie jest konieczne zmniejszenie dawki abakawiru u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Biorąc pod uwagę ograniczone doświadczenie należy unikać stosowania produktu Ziagen u pacjentów w końcowym stadium choroby nerek.

Dzieci i młodzież

Jak wynika z badań klinicznych przeprowadzonych u dzieci, abakawir jest szybko i dobrze wchłaniany po podaniu w postaci roztworu doustnego i tabletek. Wykazano, że ekspozycja na abakawir znajdujący się w osoczu jest jednakowa w przypadku zastosowania każdej z postaci po podaniu takich samych dawek. U dzieci otrzymujących abakawir w postaci roztworu doustnego zgodnie z zalecanym schematem dawkowania stwierdzono ekspozycję na abakawir znajdujący się w osoczu, w zakresie wartości obserwowanych u dorosłych. U dzieci otrzymujących abakawir w postaci tabletek doustnych zgodnie z zalecanym schematem dawkowania, stwierdzono większą ekspozycję na abakawir znajdujący się w osoczu niż u dzieci otrzymujących roztwór doustny, ponieważ w postaci tabletek doustnych przyjmowane są większe dawki w mg/kg mc.

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa, aby zalecać stosowanie produktu Ziagen u dzieci poniżej 3 miesięcy życia. Ograniczone dostępne dane wskazują, że dawka 2 mg/kg mc. w postaci roztworu doustnego podana noworodkom poniżej 30 dnia życia zapewnia podobne lub większe AUC, jak dawka 8 mg/kg mc. w postaci roztworu doustnego podawana starszym dzieciom.

Dane farmakokinetyczne uzyskano z trzech badań farmakokinetycznych (PENTA 13, PENTA 15 i podbadanie ARROW PK), do których włączono dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Podsumowanie wartości AUC (0-24) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) abakawiru znajdującego się w osoczu w stanie stacjonarnym oraz statystyczne porównania schematów doustnego podawania raz na dobę i dwa

razy na dobę w przeprowadzonych badaniach.

Badanie	Grupa wiekowa	Abakawir 16 mg/kg mc. raz na dobę średnia geometryczna (95% CI)	Abakawir 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę średnia geometryczna (95% CI)	Porównanie dawkowania raz na dobę <i>versus</i> dwa razy na dobę Współczynnik średnich GLS (90% CI)
ARROW PK pobadanie część 1	3 do 12 lat (N=35)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89; 1,08)
PENTA 13	2 do 12 lat (N=19)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	3 do 36 miesięcy (N=17)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

W badaniu PENTA 15, średnia geometryczna wartości AUC (0-24) (95% CI) abakawiru znajdującego się w osoczu u czterech osób w wieku poniżej 12 lat, u których zmieniono schemat dawkowania z dwa razy na dobę na dawkowanie raz na dobę (patrz punkt 5.1) wyniosła 15,9 (8,86; 28,5) µg.h/ml przy dawkowaniu raz na dobę oraz 12,7 (6,52; 24,6) µg.h/ml przy podawaniu dwa razy na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie badano właściwości farmakokinetycznych abakawiru u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Abakawir nie wykazywał działania mutagennego w testach bakteryjnych, ale wykazywał aktywność *in vitro* w testach aberracji chromosomowych w limfocytach ludzkich, w testach na komórkach chłoniaka myszy oraz *in vivo* w testach mikrojądrowych. Jest to zgodne ze znaną aktywnością innych analogów nukleozydów. Wyniki tych badań wskazują, że abakawir ma słabe właściwości powodowania uszkodzeń chromosomalnych w zastosowanych wysokich stężeniach zarówno w testach *in vitro*, jak i *in vivo*.

Badania rakotwórczości przeprowadzone u myszy i szczurów, którym podawano abakawir doustnie, wykazały zwiększenie częstości występowania złośliwych i niezłośliwych nowotworów. Nowotwory złośliwe występowały w gruczołach napletka u samców i w gruczołach łechtaczki u samic obu gatunków i w gruczole tarczowym u samców szczurów oraz w wątrobie, pęcherzu moczowym, węzłach chłonnych i w tkance podskórnej u samic.

Większość tych nowotworów występowała po najwyższych dawkach abakawiru 330 mg/kg mc./dobę u myszy i 600 mg/kg mc./dobę u szczurów. Wyjątkiem był nowotwór napletka, który występował po dawce 110 mg/kg mc. u myszy. Ogólnoustrojowe narażenie na lek u myszy i szczurów, które nie wywoływało tych działań, było od 3 do 7 razy większe, niż występujące u ludzi podczas leczenia abakawirem. Chociaż ryzyko działań rakotwórczych u ludzi nie jest znane, te dane sugerują, że nad ryzykiem działań rakotwórczych u ludzi przeważają potencjalne korzyści kliniczne.

W przedklinicznych badaniach toksykologicznych stwierdzono, że leczenie abakawirem powoduje zwiększenie masy wątroby u szczurów i małp. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. Nie ma dowodów z badań klinicznych, że abakawir jest hepatotoksyczny. Ponadto nie obserwowano u ludzi autoindukcji metabolizmu abakawiru ani indukcji metabolizmu innych produktów leczniczych metabolizowanych w wątrobie.

Obserwowano łagodne zmiany degeneracyjne mięśnia sercowego myszy i szczurów w następstwie

podawania abakawiru przez 2 lata. Ogólnoustrojowe narażenie na lek było od 7 do 24 razy większe niż to, którego można się spodziewać u ludzi. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie zostało określone.

W badaniach wpływu toksycznego na rozrodczość, obserwowano działania toksyczne na rozwój zarodków i płodów u szczurów, ale nie u królików. Obserwowano między innymi zmniejszenie masy płodów, obrzęk płodów i wzrost częstości występowania zmian budowy lub wad rozwojowych układu kostnego, wczesne wewnątrzmaciczne zgony i martwe płody. Z powodu działań toksycznych na zarodki i płody nie można wyciągnąć wniosków co do potencjalnych działań teratogennych abakawiru.

W badaniach płodności u szczurów wykazano, że abakawir nie wywierał żadnego wpływu na płodność samców i samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol 70% (E420)
Sacharyna sodowa
Sodu cytrynian
Kwas cytrynowy bezwodny
Metylu parahydroksybenzoesan (E218)
Propylu parahydroksybenzoesan (E216)
Glikol propylenowy (E1520)
Maltodekstryna
Kwas mlekowy
Triacetyna
Sztuczny aromat truskawkowy i bananowy
Woda oczyszczona
Sodu wodorotlenek i (lub) kwas solny do ustalenia pH

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po pierwszym otwarciu opakowania: 2 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ziagen roztwór doustny jest dostarczany w butelkach z polietylenu o wysokiej gęstości z zamknięciem zabezpieczonym przed dziećmi, zawierających 240 ml roztworu doustnego.

Opakowanie zawiera także strzykawkę dozującą o pojemności 10 ml składającą się z polipropylenowego cylindra z podziałką ml i polietylenowego tłoka oraz polietylenowy łącznik do połączenia strzykawki z butelką.

6.6 Specjalne ostrzeżenia dotyczące usuwania pozostałości leku

Plastikowy łącznik do połączenia z butelką i strzykawka dozująca dawkę doustną dołączone są w celu dokładnego odmierzania przepisanej dawki roztworu doustnego. Łącznik umieszcza się w szyjce butelki, do tego dołącza się strzykawkę. Butelkę odwraca się i pobiera się odpowiednią objętość roztworu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/112/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 lipca 1999

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 marca 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Tabletki powlekane:

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań
Polska

Roztwór doustny:

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO.

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawić:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli data złożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) jest zbieżna z aktualizacją RMP, dokumenty te mogą być złożone w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE - TABLETKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ziagen 300 mg tabletki powlekane
abakawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 300 mg abakawiru (w postaci siarczanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek powlekanych z kreską dzielącą

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Wyjąć dołączoną do opakowania Kartę Ostrzeżeń, zawiera ona ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku.

UWAGA! W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących reakcję nadwrażliwości, należy NATYCHMIAST skontaktować się z lekarzem.

“Pociągnąć tutaj” (z dołączoną Kartą Ostrzeżeń)

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIE ZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/112/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

ziagen 300 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER - TEKST NA FOLII

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ziagen 300 mg tabletki

abakawir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ViiV Healthcare BV

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

TEKST KARTY OSTRZEŻEŃ

STRONA 1

WAŻNE - KARTA OSTRZEŻEŃ
ZIAGEN (abakawir), tabletki
Kartę należy mieć zawsze przy sobie.

Ponieważ Ziagen zawiera abakawir, u niektórych pacjentów przyjmujących Ziagen może rozwinąć się reakcja nadwrażliwości (ciężka reakcja uczuleniowa), która może zagrażać życiu, gdy przyjmowanie leku Ziagen będzie kontynuowane. **NALEŻY NATYCHMIAST SKONTAKTOWAĆ SIĘ Z LEKARZEM, który doradzi, czy należy przestać przyjmować Ziagen w przypadku:**

- 1) wystąpienia wysypki skórnej LUB
- 2) wystąpienia jednego lub więcej objawów z przynajmniej DWÓCH z następujących grup:
 - gorączka,
 - duszność, ból gardła lub kaszel
 - nudności lub wymioty, biegunka lub bóle brzucha,
 - silne zmęczenie lub obolałość lub ogólnie złe samopoczucie.

W przypadku zaprzestania przyjmowania leku Ziagen z powodu tej reakcji **NIGDY NIE WOLNO PRZYJĄĆ** ponownie leku Ziagen, ani żadnego innego leku zawierającego abakawir (np Kivexa, Trizivir lub Triumeq), gdyż **w ciągu kilku godzin** może wystąpić zagrażające życiu obniżenie ciśnienia krwi lub zgon.

(patrz druga strona karty)

STRONA 2

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w przypadku podejrzenia wystąpienia reakcji nadwrażliwości na Ziagen. Wpisać poniżej dane lekarza prowadzącego:

Lekarz.....

nr telefonu:

Jeżeli lekarz prowadzący nie jest dostępny, należy natychmiast szukać innej pomocy medycznej (oddział pomocy doraźnej najbliższego szpitala).

W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących leku Ziagen należy skontaktować się z:.....tel..... (nazwa i nr telefonu miejscowego przedstawiciela)

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE – ROZTWÓR DOUSTNY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ziagen 20 mg/ml roztwór doustny
abakawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 20 mg abakawiru (w postaci siarczanu)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera między innymi: sorbitol (340 mg/ml, E420), metylu parahydroksybenzoesan (E218), propylu parahydroksybenzoesan (E216) i glikol propylenowy (E1520). Więcej informacji – patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

240 ml roztworu doustnego

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Wyjąć dołączoną do opakowania Kartę Ostrzeżeń, zawiera ona ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku.

UWAGA! W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących reakcję nadwrażliwości, należy NATYCHMIAST skontaktować się z lekarzem.

“Pociągnąć tutaj” (z dołączoną Kartą Ostrzeżeń)

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Wyrzucić roztwór doustny dwa miesiące po pierwszym otwarciu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIE ZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/112/002

13. NUMER SERII

Nr serii {numer}

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

ziagen 20 mg/ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI – ROZTWÓR DOUSTNY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ziagen 20 mg/ml roztwór doustny
abakawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 20 mg abakawiru (w postaci siarczanu)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera między innymi: sorbitol (340 mg/ml, E420), metylu parahydroksybenzoesan (E218), propylu parahydroksybenzoesan (E216) i glikol propylenowy (E1520). Więcej informacji – patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

240 ml roztworu doustnego

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Wyrzucić roztwór doustny dwa miesiące po pierwszym otwarciu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIE ZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

13. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/112/002

13. NUMER SERII

Nr serii {numer}

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

TEKST KARTY OSTRZEŻEŃ

STRONA 1

WAŻNE - KARTA OSTRZEŻEŃ
ZIAGEN (abakawir) roztwór doustny
Kartę należy mieć zawsze przy sobie.

Ponieważ Ziagen zawiera abakawir, u niektórych pacjentów przyjmujących Ziagen może rozwinąć się reakcja nadwrażliwości (ciężka reakcja uczuleniowa), która może zagrażać życiu, gdy przyjmowanie leku Ziagen będzie kontynuowane. **NALEŻY NATYCHMIAST SKONTAKTOWAĆ SIĘ Z LEKARZEM, który doradzi, czy należy przestać przyjmować Ziagen w przypadku:**

- 1) wystąpienia wysypki skórnej LUB
- 2) wystąpienia jednego lub więcej objawów z przynajmniej DWÓCH z następujących grup:
 - gorączka,
 - duszność, ból gardła lub kaszel
 - nudności lub wymioty, biegunka lub bóle brzucha,
 - silne zmęczenie lub obolałość lub ogólnie złe samopoczucie.

W przypadku zaprzestania przyjmowania leku Ziagen z powodu tej reakcji **NIGDY NIE WOLNO PRZYJĄĆ** ponownie leku Ziagen, ani żadnego innego leku zawierającego abakawir (np. Kivexa, Trizivir lub Triumeq), gdyż **w ciągu kilku godzin** może wystąpić zagrażające życiu obniżenie ciśnienia krwi lub zgon.

(patrz druga strona karty)

STRONA 2

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w przypadku podejrzenia o wystąpienie reakcji nadwrażliwości na Ziagen. Wpisać poniżej dane lekarza prowadzącego:

Lekarz.....

nr telefonu:

Jeżeli lekarz prowadzący nie jest dostępny, należy natychmiast szukać innej pomocy medycznej (oddział pomocy doraźnej najbliższego szpitala).

W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących leku Ziagen należy skontaktować się z:.....tel..... (nazwa i nr telefonu miejscowego przedstawiciela)

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Ziagen 300 mg tabletki powlekane abakawir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie (patrz punkt 4).

WAŻNE – Reakcje nadwrażliwości

Ziagen zawiera abakawir (który jest również substancją czynną takich leków jak **Kivexa, Triumeq i Trizivir**). U niektórych pacjentów przyjmujących abakawir może rozwinąć się **reakcja nadwrażliwości** (ciężka reakcja uczuleniowa), która może zagrażać życiu, jeśli przyjmowanie leków zawierających abakawir będzie kontynuowane.

Konieczne jest uważne przeczytanie całości informacji zamieszczonych w ramce zatytułowanej ‘Reakcje nadwrażliwości’, w punkcie 4.

W opakowaniu leku Ziagen znajduje się **Karta Ostrzeżeń**, aby przypomnieć pacjentowi i personelowi medycznemu o nadwrażliwości na abakawir. **Kartę należy wyjąć z opakowania i nosić przy sobie przez cały czas.**

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Ziagen i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ziagen
3. Jak stosować Ziagen
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ziagen
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Ziagen i w jakim celu się go stosuje

Lek Ziagen jest stosowany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV).

Ziagen zawiera substancję czynną, abakawir. Abakawir należy do grupy leków przeciwi-retrowirusowych, nazywanych *nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI)*.

Ziagen nie powoduje całkowitego wyleczenia z zakażenia HIV; lek ten zmniejsza liczbę wirusów HIV w organizmie pacjenta oraz utrzymuje ją na niskim poziomie. Zwiększa on także liczbę komórek CD4 we krwi. Komórki CD4 to rodzaj białych krwinek, które pełnią istotną rolę, wspomagając organizm w zwalczaniu zakażeń.

Nie wszyscy pacjenci reagują na leczenie lekiem Ziagen w ten sam sposób. Skuteczność leczenia

będzie kontrolowana przez lekarza prowadzącego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ziagen

Kiedy nie stosować leku Ziagen:

- jeśli pacjent ma **uczulenie** (nadwrażliwość) na abakawir (lub jakikolwiek inny lek zawierający abakawir – np. **Trizivir, Triumeq** lub **Kivexa**) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Należy uważnie przeczytać wszystkie informacje o reakcjach nadwrażliwości zawarte w punkcie 4.

Należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym, jeśli pacjent przypuszcza, że zaistniały u niego opisane powyżej okoliczności.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Ziagen

Niektórzy pacjenci stosujący Ziagen w leczeniu zakażenia HIV są bardziej narażeni na wystąpienie ciężkich działań niepożądanych. Pacjent powinien wiedzieć o tym dodatkowym ryzyku:

- jeśli pacjent ma **umiarkowaną lub ciężką chorobę wątroby**,
- jeśli kiedykolwiek w przeszłości u pacjenta występowały **choroby wątroby**, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C,
- jeśli pacjent ma **dużą nadwagę** (szczególnie w przypadku kobiet),
- jeśli pacjent ma **ciężką chorobę nerek**.

Należy poinformować lekarza, jeśli którekolwiek z powyższych okoliczności dotyczą pacjenta. Lekarz może w trakcie leczenia zalecić wykonanie dodatkowych badań kontrolnych, w tym badania krwi. **Więcej informacji patrz punkt 4.**

Reakcje nadwrażliwości na abakawir

Nawet u pacjentów, którzy nie mają genu HLA-B*5701, może wystąpić **reakcja nadwrażliwości** (ciężka reakcja uczuleniowa).

Należy uważnie przeczytać wszystkie informacje o reakcjach nadwrażliwości zawarte w punkcie 4 tej ulotki.

Ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych

Nie można wykluczyć, że abakawir może zwiększać ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują problemy sercowo-naczyniowe, jeśli pacjent pali tytoni lub występują u niego inne choroby, które mogą zwiększać ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, takie jak wysokie ciśnienie krwi lub cukrzyca. Nie należy przerywać stosowania leku Ziagen, chyba że zaleci to lekarz prowadzący.

Zwracanie uwagi na ważne objawy

U niektórych pacjentów przyjmujących leki stosowane w zakażeniu HIV, mogą wystąpić inne powikłania, które mogą być ciężkie. Pacjent powinien zapoznać się z informacjami o ważnych oznakach i objawach, na które powinien zwrócić uwagę podczas stosowania leku Ziagen.

Należy przeczytać informację ‘Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV’ zawartą w punkcie 4 tej ulotki.

Ziagen a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, w tym lekach pochodzenia roślinnego oraz innych lekach kupionych bez recepty. Jeśli pacjent rozpoczyna stosowanie nowego leku podczas stosowania leku Ziagen, należy pamiętać, aby powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu lub farmaceucie.

Niektóre leki oddziałują z lekiem Ziagen.

Należą do nich:

- **fenytoina**, stosowana w leczeniu **padaczki**.
Jeśli pacjent przyjmuje fenytoinę, **należy poinformować o tym lekarza prowadzącego**.
Lekarz prowadzący może zalecić obserwację pacjenta podczas stosowania leku Ziagen.
- **metadon**, stosowany jako **substytut heroiny**. Abakawir zwiększa szybkość usuwania metadonu z organizmu. Pacjenci przyjmujący metadon będą kontrolowani w celu wykrycia objawów odstawienia. Może być konieczna zmiana dawki metadonu.
Jeśli pacjent przyjmuje metadon, **należy poinformować o tym lekarza prowadzącego**.
- **riocyguat**, stosowany w leczeniu **wysokiego ciśnienia krwi w naczyniach krwionośnych** (w tętnicach płucnych), które transportują krew z serca do płuc. Może być konieczne zmniejszenie dawki riocyguatu przez lekarza prowadzącego, ponieważ abakawir może zwiększać stężenie riocyguatu we krwi.

Ciąża

Nie zaleca się stosowania leku Ziagen w czasie ciąży. Ziagen i podobne leki mogą powodować działania niepożądane u nienarodzonego dziecka.

Jeśli pacjentka przyjmowała lek Ziagen w czasie ciąży, lekarz może zlecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży NRTI, korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia HIV przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

Karmienie piersią

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki. Niewielka ilość składników leku Ziagen może również przeniknąć do mleka matki.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, **powinna jak najszybciej skonsultować się** z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, chyba że pacjent czuje się dobrze.

Ważne informacje o niektórych składnikach tabletek Ziagen.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować Ziagen

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

Tabletkę należy połknąć, popijając wodą. Ziagen można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Jeśli pacjent nie jest w stanie połknąć tabletki(ek), może ją(e) rozkruszyć i dodać do niewielkiej ilości półpłynnego pokarmu lub płynu, a następnie przyjąć całą porcję bezpośrednio po przygotowaniu.

Stały kontakt z lekarzem prowadzącym

Ziagen pomaga opanować chorobę. Należy przyjmować go codziennie, aby zatrzymać postęp choroby. Mogą nadal pojawiać się inne zakażenia i choroby związane z zakażeniem HIV.

Należy pozostawać w stałym kontakcie z lekarzem prowadzącym i nie przerywać stosowania leku Ziagen bez zalecenia lekarza prowadzącego.

Jakie dawki należy stosować

Dorośli, młodzież i dzieci o masie ciała co najmniej 25 kg

Zwykle zalecana dawka leku Ziagen to 600 mg na dobę. Może być stosowana albo jako jedna tabletka 300 mg dwa razy na dobę, albo dwie tabletki 300 mg jeden raz na dobę.

Dzieci w wieku od jednego roku, o masie ciała mniejszej niż 25 kg

Dawka zależy od masy ciała dziecka. Zalecane jest następujące dawkowanie:

- **Dzieci o masie ciała co najmniej 20 kg i mniejszej niż 25 kg:** zwykle stosowana dawka leku Ziagen to 450 mg na dobę. Zgodnie z zaleceniami lekarza, lek może być przyjmowany w dawce 150 mg (pół tabletki) rano i 300 mg (cała tabletka) wieczorem lub 450 mg (półtorej tabletki) raz na dobę.
- **Dzieci o masie ciała co najmniej 14 kg i mniejszej niż 20 kg:** zwykle stosowana dawka leku Ziagen to 300 mg na dobę. Zgodnie z zaleceniami lekarza, lek może być przyjmowany w dawce 150 mg (pół tabletki) dwa razy na dobę lub 300 mg (cała tabletka) raz na dobę.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Dostępny jest także roztwór doustny leku Ziagen (20 mg abakawiru/ml) do leczenia dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy i o masie ciała mniejszej niż 14 kg oraz pacjentów, u których konieczne jest zmniejszenie dawki lub którzy nie mogą przyjmować tabletek.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Ziagen

Jeśli pacjent przypadkowo przyjął większą niż zalecana dawkę leku Ziagen należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu lub farmaceucie albo skontaktować się z najbliższym szpitalnym oddziałem ratunkowym w celu uzyskania dalszych porad.

Pominięcie zastosowania leku Ziagen

W przypadku pominięcia dawki leku Ziagen należy przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe. Kontynuować leczenie jak przedtem. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Ważne jest regularne przyjmowanie leku Ziagen, ponieważ nieregularne przyjmowanie zwiększa ryzyko reakcji nadwrażliwości.

Przerwanie stosowania leku Ziagen

Jeśli pacjent zaprzestanie przyjmować lek Ziagen z jakiegokolwiek przyczyny - szczególnie, jeżeli sądzi, że wystąpiły u niego objawy niepożądane, lub jeśli wystąpiła inna choroba:

Należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu przed ponownym rozpoczęciem przyjmowania leku Ziagen. Lekarz sprawdzi, czy występujące objawy mogły być związane z reakcją nadwrażliwości. Jeżeli uzna, że jest możliwy taki związek, **zaleci, aby nigdy nie przyjmować ponownie leku Ziagen ani innego leku zawierającego abakawir (np. Triumeq, Trizivir lub Kivexa).** Ważne jest, aby stosować się do tego zalecenia.

Jeśli lekarz zaleci, aby ponownie zacząć stosowanie leku Ziagen, może poradzić, aby pierwszą dawkę przyjąć w miejscu, gdzie w razie potrzeby będzie łatwy dostęp do pomocy medycznej.

4. Możliwe działania niepożądane

Podczas leczenia zakażenia HIV mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z polepszeniem stanu zdrowia i ze stylem życia oraz

niekiedy, w przypadku stężenia lipidów we krwi, z działaniem leków przeciw HIV. Lekarz zaleci badania w celu wykrycia tych zmian.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas leczenia zakażenia HIV nie zawsze jest możliwe stwierdzenie, czy jakiś objaw niepożądany został spowodowany przez Ziagen, inne przyjmowane w tym samym czasie leki, czy przez zakażenie HIV. **Z tego powodu bardzo ważne jest, aby poinformować lekarza o wszelkich zmianach w stanie zdrowia.**

Nawet u pacjentów, którzy nie mają genu HLA-B*5701, może wystąpić **reakcja nadwrażliwości** (ciężka reakcja uczuleniowa), opisana w tej ulotce w tabeli „Reakcje nadwrażliwości”.

Bardzo ważne jest, aby przeczytać i zrozumieć treść informacji na temat tej ciężkiej reakcji.

Oprócz wymienionych poniżej działań niepożądanych leku Ziagen podczas stosowania skojarzonego leczenia zakażenia HIV mogą wystąpić także inne objawy.

Ważne jest, aby przeczytać informację ‘Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV’ zamieszczoną poniżej.

Reakcje nadwrażliwości

Ziagen zawiera **abakawir** (który jest również substancją czynną leków **Trizivir, Triumeq i Kivexa**). Abakawir może wywoływać ciężką reakcję uczuleniową znaną jako reakcja nadwrażliwości. Te reakcje nadwrażliwości obserwowano częściej u pacjentów przyjmujących leki zawierające abakawir.

U kogo mogą wystąpić te reakcje?

U każdego pacjenta przyjmującego Ziagen może wystąpić reakcja nadwrażliwości na abakawir, mogąca zagrażać życiu, jeśli przyjmowanie leku Ziagen będzie kontynuowane.

Prawdopodobieństwo wystąpienia takiej reakcji jest większe u ludzi mających gen zwany **HLA-B*5701** (jednakże nawet jeśli pacjent nie ma tego genu reakcja nadwrażliwości może wystąpić). Zanim lekarz przepisze lek Ziagen pacjentowi, powinien zbadać, czy pacjent ma ten gen. **Jeżeli pacjent wie, że ma ten gen, powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego przed rozpoczęciem przyjmowania leku Ziagen.**

Reakcja nadwrażliwości rozwinęła się u około 3 do 4 na każdych 100 pacjentów bez genu zwanego HLA-B*5701, otrzymujących abakawir w badaniu klinicznym.

Jakie są objawy?

Najczęściej obserwowane objawy tej reakcji to:

- **gorączka** (wysoka temperatura) i **wysypka skórna**.

Innymi często obserwowanymi objawami są:

- nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha (żołądka) i silne zmęczenie.

Inne objawy mogą obejmować:

bóle stawów lub mięśni, obrzęk szyi, duszność, ból gardła, kaszel, sporadycznie ból głowy, stan zapalny oczu (zapalenie spojówek), owrzodzenie jamy ustnej, niskie ciśnienie krwi, mrowienie lub drętwienie rąk lub stóp.

Kiedy mogą wystąpić te reakcje?

Reakcje nadwrażliwości mogą pojawić się w dowolnym momencie stosowania leku Ziagen, ale najczęściej występują one w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia.

Dla opiekunów dziecka, które jest leczone lekiem Ziagen, ważne jest zrozumienie informacji dotyczących reakcji nadwrażliwości. Jeżeli u dziecka występują objawy opisane poniżej, ważne jest, aby postępować zgodnie z podanymi poniżej zaleceniami.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli:

1 wystąpi wysypka skórna LUB

2 wystąpią objawy z co najmniej 2 następujących grup:

- gorączka,
- duszność, ból gardła lub kaszel,
- nudności lub wymioty, biegunka lub ból brzucha,
- silne zmęczenie lub obolałość, lub ogólne złe samopoczucie.

Lekarz prowadzący może zalecić przerwanie stosowania leku Ziagen.

Przerwanie stosowania leku Ziagen

Jeśli pacjent przestanie przyjmować lek Ziagen z powodu reakcji nadwrażliwości już **NIGDY NIE MOŻE PONOWNIE** przyjąć leku Ziagen ani innego leku zawierającego abakawir (np. Trizivir, Triumeq lub Kivexa), gdyż w ciągu kilku godzin ciśnienie krwi może niebezpiecznie się zmniejszyć, co może doprowadzić do zgonu.

Jeśli pacjent przestanie przyjmować lek Ziagen z jakiegokolwiek przyczyny - szczególnie z powodu przypuszczalnego wystąpienia działań niepożądanych lub innej choroby:

Należy porozmawiać z lekarzem przed ponownym rozpoczęciem przyjmowania leku. Lekarz sprawdzi, czy występujące objawy mogły być związane z reakcją nadwrażliwości. Jeżeli uzna, że jest możliwy taki związek, **zaleci, aby nigdy nie przyjmować ponownie leku Ziagen ani innego leku zawierającego abakawir (np. Trizivir, Triumeq lub Kivexa).** Ważne jest, aby stosować się do tego zalecenia.

Sporadycznie występowały reakcje nadwrażliwości, kiedy abakawir rozpoczęto ponownie stosować u pacjentów, u których przed zaprzestaniem leczenia wystąpił tylko jeden z objawów reakcji nadwrażliwości podanych w Karcie Ostrzeżeń.

Bardzo rzadko reakcje nadwrażliwości obserwowano u pacjentów rozpoczynających ponowne przyjmowanie abakawiru, u których nie występowały objawy reakcji nadwrażliwości przed zaprzestaniem jego przyjmowania.

Jeśli lekarz zaleci, aby ponownie zacząć stosowanie leku Ziagen, może poradzić, aby pierwszą dawkę przyjąć w miejscu, gdzie w razie potrzeby będzie łatwy dostęp do pomocy medycznej.

Jeśli pacjent jest uczulony na Ziagen, należy zwrócić cały niezaużyty zapas leku Ziagen, w celu właściwego zniszczenia go. Należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Opakowanie leku Ziagen zawiera **Kartę Ostrzeżeń**, która przypomina pacjentowi i personelowi medycznemu o reakcjach nadwrażliwości. **Kartę tę należy odłączyć i nosić przez cały czas przy sobie.**

Częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **u nie więcej niż 1 na 10** pacjentów:

- reakcje nadwrażliwości,
- nudności,
- ból głowy,
- wymioty,

- biegunka,
- utrata apetytu,
- zmęczenie, osłabienie,
- gorączka (wysoka temperatura),
- wysypka skórna.

Rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **u nie więcej niż 1 na 1000** pacjentów:

- zapalenie trzustki.

Bardzo rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **u nie więcej niż 1 na 10 000** pacjentów:

- wysypka skórna, mogąca tworzyć pęcherzyki, wyglądające jak małe tarczki (ciemniejsze punkty w środku z otaczającym przejaśnieniem i ciemnym pierścieniem na krawędzi) (*rumień wielopostaciowy*),
- rozległa wysypka z pęcherzykami i złuszczeniem naskórka, zwłaszcza wokół ust, nosa, oczu i narządów płciowych (*zespół Stevensa-Johnsona*), i cięższa postać ze złuszczeniem naskórka na powierzchni większej niż 30% powierzchni ciała (*toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*),
- kwasica mleczanowa (nadmiar kwasu mlekowego we krwi).

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy pilnie skontaktować się z lekarzem.

Jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane

Należy powiadomić lekarza prowadzącego lub farmaceutę, jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce.

Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV

Terapia skojarzona z zastosowaniem leku Ziagen może wywoływać podczas leczenia HIV rozwój innych schorzeń.

Objawy zakażenia i stanu zapalnego

Mogą gwałtownie rozwinąć się dawne zakażenia

Pacjenci w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS) mają osłabiony układ odpornościowy i częściej u nich dochodzi do wystąpienia ciężkich zakażeń (zakażenia oportunistyczne). U pacjentów tych wkrótce po rozpoczęciu leczenia mogą rozwinąć się wcześniejsze, utajone zakażenia, powodując pojawienie się objawów zapalenia. Pojawienie się tych objawów wynika prawdopodobnie ze wzmocnienia układu immunologicznego, co umożliwia zwalczanie tych zakażeń przez organizm. Objawy zazwyczaj obejmują **gorączkę** oraz niektóre z następujących objawów:

- ból głowy,
- ból brzucha,
- trudności w oddychaniu.

W rzadkich przypadkach, gdy układ odpornościowy staje się silniejszy, może on również zaatakować zdrowe tkanki organizmu (*zaburzenia autoimmunologiczne*). Objawy zaburzeń autoimmunologicznych mogą rozwinąć się wiele miesięcy po rozpoczęciu przyjmowania leku w leczeniu zakażenia HIV. Objawami mogą być:

- kołatanie serca (szybkie lub nieregularne bicie serca) lub drżenie,
- nadpobudliwość (nadmierne pobudzenie psychoruchowe),
- osłabienie rozpoczynające się w rękach i stopach, a następnie postępujące w kierunku tułowia.

W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia podczas przyjmowania leku Ziagen:
Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym. Nie należy przyjmować innych leków stosowanych w zakażeniach bez zalecenia lekarza prowadzącego.

Mogą wystąpić schorzenia kości

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciw HIV może rozwinąć się zaburzenie kości zwane *martwicą kości*. Następuje wówczas obumarcie części tkanki kostnej spowodowane ograniczeniem dopływu krwi do kości.

Prawdopodobieństwo wystąpienia tych schorzeń jest większe u pacjentów, którzy:

- przez dłuższy czas stosują skojarzone leczenie,
- dodatkowo stosują leki przeciwzapalne zwane kortykosteroidami,
- piją alkohol,
- mają bardzo słaby układ odpornościowy,
- mają nadwagę.

Objawy martwicy kości obejmują:

- sztywność stawów,
- bóle (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach),
- trudności w poruszaniu się.

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów:

Należy powiadomić lekarza prowadzącego.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ziagen

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ziagen

Substancją czynną w każdej tabletkce powlekanej Ziagen z kreską dzielącą jest: 300 mg abakawiru (w postaci siarczanu).

Ponadto w rdzeniu tabletki lek zawiera celulozę mikrokrystaliczną, karboksymetyloskrobię sodową, magnezu stearynian, krzemionkę koloidalną bezwodną. Otoczka tabletki zawiera triacetynę, hypromelozę, tytanu dwutlenek, polisorbát 80 i żelaza tlenek żółty.

Jak wygląda lek Ziagen i co zawiera opakowanie

Po obu stronach tabletek powlekanych Ziagen wytłoczony jest symbol “GX 623”. Tabletki z kreską dzielącą są żółte w kształcie kapsułek i dostępne są w blisterach zawierających 60 tabletek.

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Ziagen 20 mg/ml roztwór doustny abakawir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie (patrz punkt 4).

WAŻNE – Reakcje nadwrażliwości

Ziagen zawiera abakawir (który jest również substancją czynną takich leków jak **Kivexa**, **Triumeq** i **Trizivir**). U niektórych pacjentów przyjmujących abakawir może rozwinąć się **reakcja nadwrażliwości** (ciężka reakcja uczuleniowa), która może zagrażać życiu, jeśli przyjmowanie leków zawierających abakawir będzie kontynuowane.

Konieczne jest uważne przeczytanie całości informacji zamieszczonych w ramce zatytułowanej ‘Reakcje nadwrażliwości’, w punkcie 4.

W opakowaniu leku Ziagen znajduje się **Karta Ostrzeżeń**, aby przypomnieć pacjentowi i personelowi medycznemu o nadwrażliwości na abakawir. **Kartę należy wyjąć z opakowania i nosić przy sobie przez cały czas.**

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Ziagen i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ziagen
3. Jak stosować Ziagen
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ziagen
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Ziagen i w jakim celu się go stosuje

Lek Ziagen jest stosowany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV).

Ziagen zawiera substancję czynną, abakawir. Abakawir należy do grupy leków przeciwi-retrowirusowych, nazywanych *nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI)*.

Ziagen nie powoduje całkowitego wyleczenia z zakażenia HIV; lek ten zmniejsza liczbę wirusów HIV w organizmie pacjenta oraz utrzymuje ją na niskim poziomie. Zwiększa on także liczbę komórek CD4 we krwi. Komórki CD4 to rodzaj białych krwinek, które pełnią istotną rolę, wspomagając organizm w zwalczaniu zakażeń.

Nie wszyscy pacjenci reagują na leczenie lekiem Ziagen w ten sam sposób. Skuteczność leczenia będzie kontrolowana przez lekarza prowadzącego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ziagen

Kiedy nie stosować leku Ziagen:

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na abakawir (lub jakikolwiek inny lek zawierający abakawir – np. **Triumeq, Trizivir** lub **Kivexa**) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
Należy uważnie przeczytać wszystkie informacje o reakcjach nadwrażliwości zawarte w punkcie 4.
Należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym, jeśli pacjent przypuszcza, że zaistniały u niego opisane powyżej okoliczności.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Ziagen

Niektórzy pacjenci stosujący Ziagen w leczeniu zakażenia HIV są bardziej narażeni na wystąpienie ciężkich działań niepożądanych. Pacjent powinien wiedzieć o tym dodatkowym ryzyku:

- jeśli pacjent ma **umiarkowaną lub ciężką chorobę wątroby**,
 - jeśli kiedykolwiek w przeszłości u pacjenta występowała **choroba wątroby**, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C,
 - jeśli pacjent ma **dużą nadwagę** (szczególnie w przypadku kobiet),
 - jeśli pacjent ma **ciężką chorobę nerek**.
- Należy poinformować lekarza, jeśli którekolwiek z powyższych okoliczności dotyczą pacjenta.** Lekarz może w trakcie leczenia zalecić wykonanie dodatkowych badań kontrolnych, w tym badania krwi. **Więcej informacji patrz punkt 4.**

Reakcje nadwrażliwości na abakawir

Nawet u pacjentów, którzy nie mają genu HLA-B*5701, może wystąpić **reakcja nadwrażliwości** (ciężka reakcja uczuleniowa).

Należy uważnie przeczytać wszystkie informacje o reakcjach nadwrażliwości zawarte w punkcie 4 tej ulotki.

Ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych

Nie można wykluczyć, że abakawir może zwiększać ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują problemy sercowo-naczyniowe, jeśli pacjent pali tytoń lub występują u niego inne choroby, które mogą zwiększać ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, takie jak wysokie ciśnienie krwi lub cukrzyca. Nie należy przerywać stosowania leku Ziagen, chyba że zaleci to lekarz prowadzący.

Zwracanie uwagi na ważne objawy

U niektórych pacjentów przyjmujących leki stosowane w zakażeniu HIV, mogą wystąpić inne powikłania, które mogą być ciężkie. Pacjent powinien zapoznać się z informacjami o ważnych oznakach i objawach, na które powinien zwrócić uwagę podczas stosowania leku Ziagen.

Należy przeczytać informację ‘Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV’ zawartą w punkcie 4 tej ulotki.

Ziagen a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, w tym lekach pochodzenia roślinnego oraz innych lekach kupionych bez recepty. Jeśli pacjent rozpoczyna stosowanie nowego leku podczas stosowania leku Ziagen, należy pamiętać, aby powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu lub farmaceucie.

Niektóre leki oddziałują z lekiem Ziagen.

Należą do nich:

- **fenytoina**, stosowana w leczeniu **padaczki**.

Jeśli pacjent przyjmuje fenytoinę, **należy poinformować o tym lekarza prowadzącego**. Lekarz prowadzący może zalecić obserwację pacjenta podczas stosowania leku Ziagen.

- **metadon**, stosowany jako **substytut heroiny**. Abakawir zwiększa szybkość usuwania metadonu z organizmu. Pacjenci przyjmujący metadon będą kontrolowani w celu wykrycia objawów odstawienia. Może być konieczna zmiana dawki metadonu. Jeśli pacjent przyjmuje metadon, **należy poinformować o tym lekarza prowadzącego**.
- **riocyguat**, stosowany w leczeniu **wysokiego ciśnienia krwi w naczyniach krwionośnych** (w tętnicach płucnych), które transportują krew z serca do płuc. Może być konieczne zmniejszenie dawki riocyguatu przez lekarza prowadzącego, ponieważ abakawir może zwiększać stężenie riocyguatu we krwi.

Ciąża

Nie zaleca się stosowania leku Ziagen w czasie ciąży. Ziagen i podobne leki mogą powodować działania niepożądane u nienarodzonego dziecka.

Jeśli pacjentka przyjmowała lek Ziagen w czasie ciąży, lekarz może zlecić regularne badania krwi oraz inne badania diagnostyczne w celu obserwacji rozwoju dziecka. U dzieci, których matki przyjmowały w okresie ciąży NRTI, korzyść ze zmniejszenia możliwości zakażenia HIV przeważa ryzyko związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

Karmienie piersią

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki. Niewielka ilość składników leku Ziagen może również przeniknąć do mleka matki.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, **powinna jak najszybciej skonsultować się** z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, chyba że pacjent czuje się dobrze.

Ważne informacje o niektórych składnikach roztworu doustnego Ziagen:

Ten lek zawiera substancję słodzącą sorbitol (ok. 5 g w każdej 15 ml dawce), który może mieć nieznaczne działanie przeczyszczające. Nie należy stosować leków zawierających sorbitol, jeśli u pacjenta stwierdzono wcześniej dziedziczną nietolerancję fruktozy. Wartość kaloryczna sorbitolu to 2,6 kcal/g.

Ziagen roztwór doustny zawiera także konserwanty (*parahydroksybenzoesany*), które mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ziagen roztwór doustny zawiera 50 mg/ml glikolu propylenowego. Przyjmowany zgodnie z zaleconym dawkowaniem, zawiera około 750 mg glikolu propylenowego w każdej dawce 15 ml.

- Przed podaniem leku dziecku w wieku poniżej 5 lat, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą, zwłaszcza gdy dziecko przyjmuje inne leki zawierające glikol propylenowy lub alkohol.
- Kobiety w ciąży lub karmiące piersią nie powinny przyjmować tego leku bez zalecenia lekarza prowadzącego. Lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu dodatkowych kontroli u takich pacjentek.

- Pacjenci z chorobami wątroby lub nerek nie powinni przyjmować tego leku bez zalecenia lekarza prowadzącego. Lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu dodatkowych kontroli u takich pacjentów.

3. Jak stosować Ziagen

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą. Ziagen można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Stały kontakt z lekarzem prowadzącym

Ziagen pomaga opanować chorobę. Należy przyjmować go codziennie, aby zatrzymać postęp choroby. Mogą nadal pojawiać się inne zakażenia i choroby związane z zakażeniem HIV.

Należy pozostawać w stałym kontakcie z lekarzem prowadzącym i nie przerywać stosowania leku Ziagen bez zalecenia lekarza prowadzącego.

Jakie dawki należy stosować

Dorośli, młodzież i dzieci o masie ciała co najmniej 25 kg

Zwykle zalecana dawka leku Ziagen to 600 mg (30 ml) na dobę. Może być stosowana albo jako 300 mg (15 ml) dwa razy na dobę, albo 600 mg (30 ml) jeden raz na dobę.

Dzieci w wieku od 3 miesięcy, o masie ciała mniejszej niż 25 kg

Dawka zależy od masy ciała dziecka. Zalecana dawka wynosi 8 mg/kg mc. dwa razy na dobę lub 16 mg/kg mc. raz na dobę, aż do maksymalnej całkowitej dawki dobowej 600 mg.

Jak odmierzyć dawkę i przyjmować lek

W celu dokładnego odmierzania dawki należy używać strzykawki dozującej dawkę doustną, dołączonej do opakowania. Całkowicie napełniona strzykawka zawiera 10 ml roztworu.

1. Zdjąć plastikową folię ze strzykawki dozującej/łącznika.
2. **Odkręcić zakrętkę butelki.** Należy ją zachować.
3. Zdjąć łącznik ze strzykawki.
4. **Wcisnąć plastikowy łącznik do szyjki butelki,** trzymając mocno butelkę.
5. **Zamocować końcówkę strzykawki do łącznika.**
6. Odwrócić butelkę do góry dnem.
7. **Wyciągnąć tłok strzykawki** aż do nabrania właściwej ilości roztworu doustnego.
8. Odwrócić butelkę do właściwej pozycji. **Wyjąć strzykawkę z łącznika.**
9. **Włożyć końcówkę strzykawki do ust** pod policzek. **Powoli naciskać tłok strzykawki,** umożliwiając przełknięcie leku. Gwałtowne wlanie leku do gardła może spowodować zadławienie się.
10. **Dokładnie wyczyścić strzykawkę po każdym opróżnieniu.**
11. **Powtórzyć kroki od 5 do 10** w ten sam sposób, do przyjęcia pełnej dawki. *Na przykład, jeśli dawka pacjenta wynosi 30 ml, powinien przyjąć 3 pełne strzykawki leku.*
12. Po podaniu pełnej dawki, wypłukać strzykawkę dokładnie w czystej wodzie. Pozostawić do całkowitego wyschnięcia przed ponownym użyciem.
13. **Zakręcić dokładnie butelkę zakrętką,** pozostawiając łącznik na miejscu.

Zastosowanie większej niż zalecana dawka leku Ziagen

Jeśli pacjent przypadkowo przyjął większą niż zalecana dawkę leku Ziagen należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu lub farmaceutce albo skontaktować się z najbliższym szpitalnym oddziałem ratunkowym w celu uzyskania dalszych porad.

Pominięcie zastosowania leku Ziagen

W przypadku pominięcia dawki leku należy przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe. Kontynuować leczenie jak przedtem. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Ważne jest regularne przyjmowanie leku Ziagen, ponieważ nieregularne przyjmowanie zwiększa ryzyko reakcji nadwrażliwości.

Przerwanie stosowania leku Ziagen

Jeśli pacjent zaprzestanie przyjmować lek Ziagen z jakiegokolwiek przyczyny - szczególnie jeżeli sądzi, że wystąpiły u niego objawy niepożądane, lub jeśli wystąpiła inna choroba:

Należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu przed ponownym rozpoczęciem przyjmowania leku Ziagen. Lekarz sprawdzi, czy występujące objawy mogły być związane z reakcją nadwrażliwości. Jeżeli uzna, że jest możliwy taki związek, **zaleci, aby nigdy nie przyjmować ponownie leku Ziagen ani innego leku zawierającego abakawir (np. Triumeq, Trizivir lub Kivexa).** Ważne jest, aby stosować się do tego zalecenia.

Jeśli lekarz zaleci, aby ponownie zacząć stosowanie leku Ziagen, może poradzić, aby pierwszą dawkę przyjąć w miejscu, gdzie w razie potrzeby będzie łatwy dostęp do pomocy medycznej.

4. Możliwe działania niepożądane

Podczas leczenia zakażenia HIV mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z polepszeniem stanu zdrowia i ze stylem życia oraz niekiedy, w przypadku stężenia lipidów we krwi, z działaniem leków przeciw HIV. Lekarz zaleci badania w celu wykrycia tych zmian.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas leczenia zakażenia HIV nie zawsze jest możliwe stwierdzenie, czy jakiś objaw niepożądany został spowodowany przez Ziagen, inne przyjmowane w tym samym czasie leki, czy przez zakażenie HIV. **Z tego powodu bardzo ważne jest, aby poinformować lekarza o wszelkich zmianach w stanie zdrowia.**

Nawet u pacjentów, którzy nie mają genu HLA-B*5701, może wystąpić **reakcja nadwrażliwości** (ciężka reakcja uczuleniowa), opisana w tej ulotce w tabeli „Reakcje nadwrażliwości”.

Bardzo ważne jest, aby przeczytać i zrozumieć treść informacji na temat tej ciężkiej reakcji.

Oprócz wymienionych poniżej działań niepożądanych leku Ziagen podczas stosowania skojarzonego leczenia zakażenia HIV mogą wystąpić także inne objawy.

Ważne jest, aby przeczytać informację ‘Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV’ zamieszczoną poniżej.

Reakcje nadwrażliwości

Ziagen zawiera **abakawir** (który jest również substancją czynną leków **Kivexa, Triumeq i Trizivir**). Abakawir może wywoływać ciężką reakcję uczuleniową znaną jako reakcja nadwrażliwości. Te reakcje nadwrażliwości obserwowano częściej u pacjentów przyjmujących leki zawierające abakawir.

U kogo mogą wystąpić te reakcje?

U każdego pacjenta przyjmującego Ziagen może wystąpić reakcja nadwrażliwości na abakawir,

mogąca zagrażać życiu, jeśli przyjmowanie leku Ziagen będzie kontynuowane.

Prawdopodobieństwo wystąpienia takiej reakcji jest większe u ludzi mających gen zwany **HLA-B*5701** (jednakże nawet jeśli pacjent nie ma tego genu reakcja nadwrażliwości może wystąpić). Zanim lekarz przepisze lek Ziagen pacjentowi, powinien zbadać, czy pacjent ma ten gen. **Jeżeli pacjent wie, że ma ten gen, powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego przed rozpoczęciem przyjmowania leku Ziagen.**

Reakcja nadwrażliwości rozwinęła się u około 3 do 4 na każdym 100 pacjentów bez genu zwanego HLA-B*5701, otrzymujących abakawir w badaniu klinicznym.

Jakie są objawy?

Najczęściej obserwowane objawy tej reakcji to:

- **gorączka** (wysoka temperatura) i **wysypka skórna**.

Innymi często obserwowanymi objawami są:

- nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha (żołądka) i silne zmęczenie.

Inne objawy mogą obejmować:

bóle stawów lub mięśni, obrzęk szyi, duszność, ból gardła, kaszel, sporadycznie ból głowy, stan zapalny oczu (zapalenie spojówek), owrzodzenie jamy ustnej, niskie ciśnienie krwi, mrowienie lub drętwienie rąk lub stóp.

Kiedy mogą wystąpić te reakcje?

Reakcje nadwrażliwości mogą pojawić się w dowolnym momencie stosowania leku Ziagen, ale najczęściej występują one w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia.

Dla opiekunów dziecka, które jest leczone lekiem Ziagen, ważne jest zrozumienie informacji dotyczących reakcji nadwrażliwości. Jeżeli u dziecka występują objawy opisane poniżej, ważne jest, aby postępować zgodnie z podanymi poniżej zaleceniami.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli:

- 1** wystąpi wysypka skórna LUB
- 2** wystąpią objawy z co najmniej 2 następujących grup:
 - gorączka,
 - duszność, ból gardła lub kaszel,
 - nudności lub wymioty, biegunka lub ból brzucha,
 - silne zmęczenie lub obolałość, lub ogólne złe samopoczucie.

Lekarz prowadzący może zalecić przerwanie stosowania leku Ziagen.

Przerwanie stosowania leku Ziagen

Jeśli pacjent przestanie przyjmować lek Ziagen z powodu reakcji nadwrażliwości, już **NIGDY NIE MOŻE PONOWNIE przyjąć leku Ziagen ani innego leku zawierającego abakawir (np. Trizivir, Triumeq lub Kivexa)**, gdyż w ciągu kilku godzin ciśnienie krwi może niebezpiecznie się zmniejszyć, co może doprowadzić do zgonu.

Jeśli pacjent przestanie przyjmować lek Ziagen z jakiegokolwiek przyczyny - szczególnie z powodu przypuszczalnego wystąpienia objawów niepożądanych lub innej choroby:

Należy porozmawiać z lekarzem przed ponownym rozpoczęciem przyjmowania leku. Lekarz sprawdzi, czy występujące objawy mogły być związane z reakcją nadwrażliwości. Jeżeli uzna, że jest możliwy taki związek, **zaleci, aby nigdy nie przyjmować ponownie leku Ziagen ani innego leku zawierającego abakawir (np. Trizivir, Triumeq lub Kivexa).** Ważne jest, aby stosować się do tego zalecenia.

Sporadycznie występowały reakcje nadwrażliwości, kiedy abakawir rozpoczęto ponownie stosować u pacjentów, u których przed zaprzestaniem leczenia wystąpił tylko jeden z objawów reakcji nadwrażliwości podanych w Karcie Ostrzeżeń.

Bardzo rzadko reakcje nadwrażliwości obserwowano u pacjentów rozpoczynających ponowne przyjmowanie abakawiru, u których nie występowały objawy reakcji nadwrażliwości przed zaprzestaniem jego przyjmowania.

Jeśli lekarz zaleci, aby ponownie zacząć stosowanie leku Ziagen, może poradzić, aby pierwszą dawkę przyjmując w miejscu, gdzie w razie potrzeby będzie łatwy dostęp do pomocy medycznej.

Jeśli pacjent jest uczulony na Ziagen, należy zwrócić cały niezutyty zapas leku Ziagen, w celu właściwego zniszczenia go. Należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Opakowanie leku Ziagen zawiera **Kartę Ostrzeżeń**, która przypomina pacjentowi i personelowi medycznemu o reakcjach nadwrażliwości. **Kartę tę należy odłączyć i nosić przez cały czas przy sobie.**

Częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **u nie więcej niż 1 na 10** pacjentów:

- reakcje nadwrażliwości,
- nudności,
- ból głowy,
- wymioty;
- biegunka,
- utrata apetytu,
- zmęczenie, osłabienie,
- gorączka (wysoka temperatura),
- wysypka skórna.

Rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **u nie więcej niż 1 na 1000** pacjentów:

- zapalenie trzustki.

Bardzo rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **u nie więcej niż 1 na 10 000** pacjentów:

- wysypka skórna, mogąca tworzyć pęcherzyki, wyglądające jak małe tarczki (ciemniejsze punkty w środku z otaczającym przejaśnieniem i ciemnym pierścieniem na krawędzi) (*rumień wielopostaciowy*),
- rozległa wysypka z pęcherzykami i złuszczeniem naskórka, zwłaszcza wokół ust, nosa, oczu i narządów płciowych (*zespół Stevensa-Johnsona*), i cięższa postać ze złuszczeniem naskórka na powierzchni większej niż 30% powierzchni ciała (*toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*),
- kwasica mleczanowa (nadmiar kwasu mlekowego we krwi).

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy pilnie skontaktować się z lekarzem.

Jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane

Należy powiadomić lekarza prowadzącego lub farmaceutę, jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce.

Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV

Terapia skojarzona z zastosowaniem leku Ziagen może wywoływać podczas leczenia HIV rozwój innych schorzeń.

Mogą gwałtownie rozwinąć się dawne zakażenia

Pacjenci w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS) mają osłabiony układ odpornościowy i częściej u nich dochodzi do wystąpienia ciężkich zakażeń (zakażenie oportunistyczne). U pacjentów tych wkrótce po rozpoczęciu leczenia mogą rozwinąć się wcześniejsze, utajone zakażenia, powodując pojawienie się objawów zapalenia. Pojawienie się tych objawów wynika prawdopodobnie ze wzmocnienia układu immunologicznego, co umożliwi zwalczanie tych zakażeń przez organizm. Objawy zazwyczaj obejmują **gorączkę** oraz niektóre z następujących objawów:

- ból głowy,
- ból brzucha,
- trudności w oddychaniu.

W rzadkich przypadkach, gdy układ odpornościowy staje się silniejszy, może on również zaatakować zdrowe tkanki organizmu (*zaburzenia autoimmunologiczne*). Objawy zaburzeń autoimmunologicznych mogą rozwinąć się wiele miesięcy po rozpoczęciu przyjmowania leku w leczeniu zakażenia HIV. Objawami mogą być:

- kołatanie serca (szybkie lub nieregularne bicie serca) lub drżenie,
- nadpobudliwość (nadmierne pobudzenie psychoruchowe),
- osłabienie rozpoczynające się w rękach i stopach, a następnie postępujące w kierunku tułowia.

W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia podczas przyjmowania leku Ziagen:

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym. Nie należy przyjmować innych leków stosowanych w zakażeniach bez zalecenia lekarza prowadzącego.

Mogą wystąpić schorzenia kości

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciw HIV może rozwinąć się zaburzenie kości zwane *martwicą kości*. Następuje wówczas obumarcie części tkanki kostnej spowodowane ograniczeniem dopływu krwi do kości.

Prawdopodobieństwo wystąpienia tych schorzeń jest większe u pacjentów, którzy:

- przez dłuższy czas stosują skojarzone leczenie,
- dodatkowo stosują leki przeciwzapalne zwane kortykosteroidami,
- piją alkohol,
- mają bardzo słaby układ odpornościowy,
- mają nadwagę.

Objawy martwicy kości obejmują:

- sztywność stawów,
- bóle (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach),
- trudności w poruszaniu się.

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów:

Należy powiadomić lekarza prowadzącego.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ziagen

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Wyrzucić roztwór doustny dwa miesiące po pierwszym otwarciu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których już się nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ziagen

Substancją czynną w każdym mililitrze roztworu doustnego Ziagen jest: 20 mg abakawiru (w postaci siarczanu).

Ponadto lek zawiera: sorbitol 70% (E420), sacharynę sodową, sodu cytrynian, kwas cytrynowy bezwodny, metylu parahydroksybenzoesan (E218), propylu parahydroksybenzoesan (E216), glikol propylenowy (E1520), maltodekstrynę, kwas mlekowy, triacetynę, sztuczny aromat truskawkowy i bananowy, wodę oczyszczoną, sodu wodorotlenek i (lub) kwas solny do korekty pH.

Jak wygląda lek Ziagen i co zawiera opakowanie

Ziagen, roztwór doustny jest bezbarwny do żółtawego, z czasem może zmienić kolor na brązowy, o smaku truskawkowo-bananowym. Jest dostępny w pudełkach zawierających białą polietylenową butelkę z zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci. Butelka zawiera 240 ml roztworu (20 mg abakawiru/ml). Do opakowania dołączona jest strzykawką dozująca o pojemności 10 ml do podania doustnego i plastikowy łącznik do połączenia z butelką.

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca: ViiV Healthcare Trading Services UK Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

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
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>