

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ziagen 20 mg/ml perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 20 mg abakaviru (vo forme sulfátu).

Pomocné látky so známym účinkom:

Sorbitol (E420) 340 mg/ml
Metylparabén (E218) 1,5 mg/ml
Propylparabén (E216) 0,18 mg/ml

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok.

Perorálny roztok je číry až slabo žltý, opaleskujúci vodný roztok, ktorého farba sa v priebehu času môže zmeniť na hnedú.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ziagen je v indikovaný v antiretrovírusovej kombinovanej terapii na liečbu infekcie vyvolanej vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) u dospelých, dospievajúcich a detí (pozri časti 4.4 a 5.1).

Prínos Ziagenu dokazujú hlavne výsledky štúdií uskutočnených u dospelých pacientov doteraz neliečených antiretrovírotikami, ktorí boli na kombinovanej terapii s dávkovacou schémou dvakrát denne (pozri časť 5.1).

Pred začiatkom liečby abakavirom sa má vykonať vyšetrenie na nosičstvo alely HLA-B*5701 u všetkých HIV-infikovaných pacientov, a to bez ohľadu na rasový pôvod (pozri časť 4.4). Abakavir sa nemá používať u pacientov, u ktorých je potvrdené nosičstvo alely HLA-B*5701.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Ziagen majú predpisovať lekári, ktorí majú skúsenosti v liečení HIV infekcie.

Ziagen možno užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ziagen je tiež dostupný vo forme tabliet.

Dospelí, dospievajúci a deti (s telesnou hmotnosťou aspoň 25 kg):

Odporúčaná dávka Ziagenu je 600 mg denne (30 ml). Táto dávka sa môže podávať buď ako 300 mg (15 ml) dvakrát denne, alebo ako 600 mg (30 ml) jedenkrát denne (pozri časti 4.4 a 5.1).

Deti (s telesnou hmotnosťou nižšou ako 25 kg):

Deti vo veku od jedného roka: Odporúčaná dávka je 8 mg/kg dvakrát denne alebo 16 mg/kg jedenkrát denne do maximálnej celkovej dennej dávky 600 mg (30 ml).

Deti vo veku od troch mesiacov do jedného roka: Odporúčaná dávka je 8 mg/kg dvakrát denne. Ak schéma s dávkou podávanou dvakrát denne nie je realizovateľná, môže sa zväžiť schéma s dávkou podávanou jedenkrát denne (16 mg/kg/deň). Je potrebné vziať do úvahy, že množstvo údajov o schéme s dávkou podávanou jedenkrát denne je v tejto populácii veľmi obmedzené (pozri časti 5.1 a 5.2).

Deti mladšie ako tri mesiace: skúsenosti u detí mladších ako tri mesiace sú obmedzené (pozri časť 5.2).

Pacienti, ktorí prechádzajú zo schémy s dávkou podávanou dvakrát denne na schému s dávkou podávanou jedenkrát denne, majú užiť dávku odporúčanú jedenkrát denne (ako je opísané vyššie) približne 12 hodín po poslednej dávke podávanej dvakrát denne a potom pokračovať v užívaní odporúčanej dávky jedenkrát denne (ako je opísané vyššie) približne každých 24 hodín. Pri zmene späť na schému s dávkou podávanou dvakrát denne majú pacienti užiť dávku odporúčanú dvakrát denne približne 24 hodín po poslednej dávke podávanej jedenkrát denne.

Zvláštne skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s renálnou dysfunkciou nie je potrebná žiadna úprava dávkovania Ziagenu. Ziagen sa však neodporúča pre pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Abakavir sa metabolizuje predovšetkým v pečeni. U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (skóre 5 - 6 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) nie je možné dať definitívne odporúčanie týkajúce sa dávky. O pacientoch so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje, a preto sa používanie abakaviru neodporúča, pokiaľ to nie je považované za nevyhnutné. Ak sa abakavir používa u pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene, je potrebné pozorné sledovanie zahŕňajúce sledovanie plazmatických hladín abakaviru, ak je to možné (pozri časti 4.4 a 5.2).

Starší pacienti

V súčasnosti nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje o pacientoch starších ako 65 rokov.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na abakavir alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Pozri časti 4.4 a 4.8.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Reakcie z precitlivosti (pozri tiež časť 4.8)

Abakavir je spájaný s rizikom reakcií z precitlivosti (hypersensitivity reactions, HSR) (pozri časť 4.8) charakterizovaných horúčkou a/alebo vyrážkou s ďalšími príznakmi svedčiacimi o multiorgánovom postihnutí. HSR sa pozorovali pri abakavire, pričom niektoré z nich boli život ohrozujúce a v zriedkavých prípadoch smrteľné, keď sa náležitým spôsobom neliečili.

Riziko výskytu HSR na abakavir je vysoké u pacientov, ktorí majú pozitívny výsledok vyšetrenia na prítomnosť alely HLA-B*5701. HSR na abakavir však boli hlásené s nízkou frekvenciou aj u pacientov, ktorí nie sú nosičmi tejto alely.

Preto sa musí dodržiavať nasledujúce:

- Pred začiatkom liečby sa musí vždy zdokumentovať stav HLA-B*5701.
- Liečba Ziagenom sa nikdy nesmie začať u pacientov s pozitívnym stavom HLA-B*5701, ani u pacientov s negatívnym stavom HLA-B*5701, ktorí mali suspektnú HSR na abakavir počas predchádzajúcej liečby obsahujúcej abakavir (napr. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- Ak je podozrenie na HSR, **liečba Ziagenom sa musí bezodkladne ukončiť**, dokonca aj pri neprítomnosti alely HLA-B*5701. Oddialenie ukončenia liečby Ziagenom po vzniku precitlivenosti môže mať za následok život ohrozujúcu reakciu.
- Po ukončení liečby Ziagenom z dôvodu suspektnej HSR sa **liečba Ziagenom alebo akýmkoľvek iným liekom obsahujúcim abakavir** (napr. Kivexa, Trizivir, Triumeq) **už nikdy nesmie opätovne začať**.
- Opätovné začatie liečby liekmi obsahujúcimi abakavir po suspektnej HSR na abakavir môže mať za následok rýchly návrat príznakov v priebehu niekoľkých hodín. HSR je pri opakovanom výskyte zvyčajne závažnejšia ako pri prvom objavení sa a môže zahŕňať život ohrozujúcu hypotenziu a smrť.
- Aby sa u pacientov, u ktorých sa vyskytla suspektná HSR, predišlo opätovnému začatiu liečby abakavirom, treba im dať pokyn, aby zvyšný perorálny roztok Ziagenu vrátili do lekárne.
- Klinický popis HSR na abakavir

HSR na abakavir bola dobre charakterizovaná počas klinických štúdií a počas sledovania po uvedení lieku na trh. Príznaky sa zvyčajne objavili v priebehu prvých šiestich týždňov (medián času do ich vzniku bol 11 dní) od začiatku liečby abakavirom, **aj keď tieto reakcie sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas liečby**.

Takmer všetky HSR na abakavir zahŕňajú horúčku a/alebo vyrážku. Ďalšie prejavy a príznaky, ktoré sa pozorovali ako súčasť HSR na abakavir, sú podrobne popísané v časti 4.8 (Popis vybraných nežiaducich reakcií) a zahŕňajú respiračné a gastrointestinálne príznaky. Je dôležité poznamenať, že takéto príznaky **môžu viesť k chybnéj diagnóze, pri ktorej sa HSR považuje za respiračné ochorenie (pneumóniu, bronchitídu, faryngitídu) alebo gastroenteritídu**.

Príznaky súvisiace s HSR sa pri pokračujúcej liečbe zhoršujú a môžu byť život ohrozujúce. Po ukončení liečby abakavirom tieto príznaky zvyčajne odznejú.

U pacientov, ktorí ukončili liečbu abakavirom z iných dôvodov ako sú príznaky HSR, sa tiež zriedkavo vyskytli život ohrozujúce reakcie v priebehu niekoľkých hodín po opätovnom začatí liečby abakavirom (pozri časť 4.8 Popis vybraných nežiaducich reakcií). U takýchto pacientov sa musí opätovná liečba abakavirom začať v prostredí, v ktorom je okamžite k dispozícii lekárska pomoc.

Mitochondriálna dysfunkcia po expozícii *in utero*

Nukleoz(t)idové analógy môžu spôsobovať rôzny stupeň ovplyvnenia mitochondriálnej funkcie, čo sa najviac prejavuje so stavudínom, didazonínom a zidovudínom. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne. Tieto hlásenia sa týkali prevažne liečebných režimov obsahujúcich zidovudín. Hlavné zaznamenané nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia) a metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto účinky boli často prechodné. Zriedkavo boli zaznamenané neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, konvulzia, abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú tieto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Tieto zistenia sa majú vziať do úvahy pre každé dieťa vystavené nukleoz(t)idovým analógom *in utero*, u ktorých sa vyskytnú závažné klinické nálezy neznámej etiológie, a to hlavne neurologické nálezy. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné národné odporúčania pre použitie antiretrovirusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovirusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Pankreatitída

Hlásená bola pankreatitída, ale príčinná súvislosť s liečbou abakavirom nie je istá.

Trojité nukleozidová terapia

U pacientov s vysokou vírusovou záťažou (> 100 000 kópií/ml) si voľba trojkombinovanej terapie abakavirom, lamivudínom a zidovudínom vyžaduje špeciálne zváženie (pozri časť 5.1).

Bola hlásená vysoká miera virologického zlyhania a objavenie sa rezistencie v skorom štádiu, keď sa abakavir kombinoval s tenofovir disoproxil fumarátom a lamivudínom v režime jedenkrát denne.

Ochorenie pečene

Bezpečnosť a účinnosť Ziagenu nebola stanovená u pacientov s významnými základnými poruchami pečene. Ziagen sa neodporúča používať u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti s existujúcou dysfunkciou pečene, vrátane chronickej aktívnej hepatitídy, majú počas kombinovanej antiretrovirusovej terapie zvýšenú frekvenciu abnormalít funkcie pečene a mali by sa monitorovať v súlade so štandardným postupom. V prípade, že u takýchto pacientov existujú dôkazy o zhoršovaní ochorenia pečene, sa musí zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

Pacienti súbežne chronicky infikovaní vírusom hepatitídy B alebo C

U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C a liečených kombinovanou antiretrovirusovou terapiou existuje zvýšené riziko ťažkých a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich reakcií. V prípade súčasnej protivírusovej liečby hepatitídy B alebo C sa, prosím, riadte aj príslušnými informáciami pre tieto lieky.

Ochorenie obličiek

Ziagen by sa nemal podávať pacientom v konečnom štádiu ochorenia obličiek. (pozri časť 5.2).

Pomocné látky

Perorálny roztok Ziagen obsahuje 340 mg/ml sorbitolu. Pri užívaní podľa dávkovacích odporúčaní každá 15 ml dávka obsahuje približne 5 g sorbitolu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami s intoleranciou fruktózy nesmú užívať tento liek. Sorbitol môže mať mierny laxatívny účinok. Kalorická hodnota sorbitolu je 2,6 kcal/g.

Perorálny roztok Ziagen obsahuje aj metylparabén a propylparabén, ktoré môžu spôsobiť alergické reakcie (môžu byť oneskorené).

Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po zahájení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis carinii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba. V kontexte imunitnej reaktívácie bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (akou je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou CART. Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Oportúnne infekcie

U pacientov liečených Ziagenom alebo inou antiretrovírusovou liečbou sa môžu i naďalej objavovať oportúnne infekcie a iné komplikácie HIV infekcie. Preto by pacienti mali ostať pod prísny lekárskym dohľadom lekára skúseného v liečení týchto ochorení súvisiacich s HIV.

Prenos

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej terapii značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

Infarkt myokardu

Pozorovacie štúdie preukázali súvislosť medzi infarktomyokardu a použitím abakaviru. Do štúdií boli zaradení najmä pacienti po predchádzajúcej antiretrovírusovej liečbe. Údaje z klinických štúdií ukázali obmedzený počet prípadov infarktu myokardu a nedokázali vylúčiť malé zvýšenie rizika. Údaje, ktoré sú k dispozícii z pozorovaných skupín pacientov a z randomizovaných štúdií celkovo vykazujú istú nekonzistentnosť, a tak nie je možné ani potvrdiť, ani vyvrátiť príčinnú súvislosť medzi liečbou abakavirom a rizikom infarktu myokardu. Doposiaľ sa nezistil biologický mechanizmus, ktorý by vysvetľoval možné zvýšenie rizika. Pri predpisovaní Ziagenu sa majú urobiť kroky na minimalizáciu všetkých modifikovateľných rizikových faktorov (napr. fajčenie, hypertenzia a hyperlipidémia).

4.5 Liekové a iné interakcie

Podľa výsledkov experimentov *in vitro* a známych hlavných metabolických ciest abakaviru má abakavir nízky potenciál pre liekové interakcie sprostredkované cytochrómom P450. Cytochróm P450 nemá hlavnú úlohu v metabolizme abakaviru a abakavir neinhibuje metabolizmus sprostredkovaný izoenzýmom P450 3A4. *In vitro* bolo tiež dokázané, že abakavir v klinicky relevantných koncentráciách neinhibuje izoenzými CYP3A4, CYP2C9 alebo CYP2D6. Indukcia pečeneového metabolizmu nebola v klinických skúškach pozorovaná. Vzhľadom na tieto skutočnosti je potenciál pre liekové interakcie s antiretrovirusovými inhibítormi proteázy (PIs) a inými liečivami metabolizovanými hlavnými enzýmami cytochrómu P450 nízky. Klinické štúdie dokázali, že medzi abakavirom, zidovudínom a lamivudínom nedochádza ku klinicky významným interakciám.

Silné induktory enzýmov ako sú napr. rifampicín, fenobarbital a fenytoín môžu prostredníctvom svojho pôsobenia na UDP - glukuronyltransferázy mierne znižovať plazmatické koncentrácie abakaviru.

Etanol: Metabolizmus abakaviru sa mení v prítomnosti etanolu, ktorá vedie k zvýšeniu AUC abakaviru asi o 41 %. Tieto zistenia sa nepovažujú za klinicky významné. Abakavir nemá žiadny účinok na metabolizmus etanolu.

Metadón: Vo farmakokinetickej štúdii bolo pri podávaní 600 mg abakaviru dvakrát denne súčasne s metadónom pozorované 35 % zníženie v C_{max} abakaviru a 1-hodinové predĺženie v jeho t_{max} , ale AUC sa nezmenila. Zmeny vo farmakokinetike abakaviru sa nepovažujú za klinicky významné. V tejto štúdii abakavir zvýšil priemerný systémový klírens metadónu o 22 %. Indukcia enzýmov metabolizujúcich liečivá nemôže byť preto vylúčená. U pacientov, ktorí sú liečení metadónom a abakavirom, musí byť sledovaný výskyt abstinenčných symptómov, ktoré svedčia o nedostatočnom dávkovaní, keďže príležitostne môže byť potrebná nová titrácia dávky metadónu.

Retinoidy: Retinoidné zlúčeniny sú eliminované alkoholdehydrogenázou. Interakcie s abakavirom sú možné, ale neboli študované.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Pri rozhodovaní o použití antiretrovirov na liečbu infekcie HIV u gravidných žien a následne na zníženie rizika vertikálneho prenosu HIV na novorodenca sa spravidla majú vziať do úvahy údaje získané u zvierat, ako aj klinické skúsenosti u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali toxicitu pre vyvíjajúce sa embryo a plod u potkanov, ale nie u králikov (pozri časť 5.3). Preukázalo sa, že abakavir je karcinogénny u zvieracích modelov (pozri časť 5.3). Klinický význam týchto údajov pre ľudí nie je známy. U ľudí bol dokázaný prestup abakaviru a/alebo jeho metabolitov placentou.

Údaje získané u gravidných žien týkajúce sa viac ako 800 ukončených gravidít po expozícii liečivu v prvom trimestri a viac ako 1 000 ukončených gravidít po expozícii liečivu v druhom a treťom trimestri nepoukazujú na malformácie a fetálnu/neonatálnu toxicitu abakaviru. Na základe týchto údajov je riziko malformácií u ľudí nepravdepodobné.

Mitochondriálna dysfunkcia

In vitro a *in vivo* sa dokázalo, že nukleozidové a nukleotidové analógy spôsobujú rôznu stupeň mitochondriálneho poškodenia. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Abakavir a jeho metabolity sa vylučujú do mlieka samíc potkanov. Abakavir sa vylučuje aj do ľudského mlieka. O bezpečnosti podávania abakaviru deťom mladším ako 3 mesiace nie sú žiadne údaje. Odporúča sa, aby HIV infikované ženy svoje deti zásadne nedojčili kvôli zabráneniu prenosu vírusu HIV.

Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali, že abakavir nemá žiaden účinok na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Pri mnohých hlásených nežiaducich reakciách nie je jasné, či súvisia so Ziagenom, so širokým okruhom liekov používaných v liečbe HIV infekcie, alebo či sú dôsledkom základného chorobného procesu.

Mnohé z nežiaducich reakcií uvedených nižšie sa vyskytujú často (nauzea, vracanie, hnačka, horúčka, letargia, vyrážka) u pacientov s precitlivosťou na abakavir. Preto sa u pacientov s ktorýmkoľvek z týchto príznakov má starostlivo vyhodnotiť prítomnosť tejto precitlivosti (pozri časť 4.4). V prípadoch, v ktorých sa nedala vylúčiť precitlivosť na abakavir, bol veľmi zriedkavo hlásený multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza. V takýchto prípadoch sa má liečba liekmi obsahujúcimi abakavir natrvalo ukončiť.

Mnohé z nežiaducich účinkov nelimitovali liečbu. Pri ich klasifikácii sa použilo nasledujúce pravidlo: veľmi časté (> 1/10), časté (> 1/100 až < 1/10), menej časté (> 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (> 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000).

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: anorexia

Veľmi zriedkavé: laktátová acidóza

Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: nauzea, vracanie, hnačka

Zriedkavé: pankreatitída

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: exantém (bez systémových symptómov)

Veľmi zriedkavé: multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: horúčka, letargia, únava.

Popis niektorých vybraných nežiaducich reakcií

Precitlivosť na abakavir

Prejavy a príznaky tejto HSR sú popísané nižšie. Identifikované boli buď v klinických štúdiách, alebo v rámci sledovania po uvedení lieku na trh. Tie, ktoré boli hlásené **aspoň u 10 %** pacientov s reakciou z precitlivenosti, sú uvedené tučným písmom.

Takmer u všetkých pacientov, u ktorých vznikne reakcia z precitlivenosti, sa ako súčasť syndrómu objaví horúčka a/alebo vyrážka (zvyčajne makulopapulózna alebo urtikariálna), vyskytli sa však aj reakcie, ktoré boli bez vyrážky alebo horúčky. Ďalšie kľúčové príznaky zahŕňajú gastrointestinálne, respiračné alebo konštitučné príznaky, ako napríklad letargiu a malátnosť.

<i>Koža</i>	Vyrážka (zvyčajne makulopapulózna alebo urtikariálna)
<i>Gastrointestinálny trakt</i>	Nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha , ulcerácie v ústnej dutine
<i>Dýchacia sústava</i>	Dyspnoe, kašeľ , bolesť hrdla, syndróm respiračnej tiesne dospelých, zlyhanie dýchania
<i>Rôzne</i>	Horúčka, letargia, malátnosť , edém, lymfadenopatia, hypotenzia, konjunktivitída, anafylaxia
<i>Nervový systém/Psychika</i>	Bolesť hlavy , parestézia
<i>Krv a lymfatický systém</i>	Lymfopénia
<i>Pečeň/pankreas</i>	Zvýšené hodnoty funkčných vyšetrení pečene , hepatitída, zlyhanie pečene
<i>Kostrová a svalová sústava</i>	Myalgia , zriedkavo myolýza, artralgia, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy
<i>Obličky a močové cesty</i>	Zvýšená hladina kreatinínu, zlyhanie obličiek

Príznaky súvisiace s touto HSR sa pri pokračujúcej liečbe zhoršujú a môžu byť život ohrozujúce a v zriedkavých prípadoch boli smrteľné.

Opätovné začatie liečby abakavirom po HSR na abakavir má za následok rýchly návrat príznakov v priebehu niekoľkých hodín. HSR je pri opakovanom výskyte zvyčajne závažnejšia ako pri prvom objavení sa a môže zahŕňať život ohrozujúcu hypotenziu a smrť. Podobné reakcie sa po opätovnom začatí liečby abakavirom občas vyskytli aj u pacientov, ktorí mali pred pozastavením liečby abakavirom iba jeden kľúčový príznak precitlivenosti (pozri vyššie); a vo veľmi zriedkavých prípadoch sa po opätovnom začatí liečby abakavirom pozorovali aj u pacientov, ktorí predtým nemali žiadne príznaky HSR (t.j. u pacientov, o ktorých sa predtým usúdilo, že tolerujú abakavir).

Metabolické parametre

Počas antiretrovirovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase zahájenia kombinovanej antiretrovirovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. V kontexte imunitnej reaktívácie bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (akou je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Osteonekróza

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou CART. Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

Zmeny v laboratórnych biochemických vyšetreniach

V kontrolovaných klinických štúdiách boli laboratórne abnormality súvisiace so Ziagenom menej časté a medzi pacientmi liečenými Ziagenom a kontrolnou skupinou neboli pozorované žiadne rozdiely v ich výskyte.

Pediatrická populácia

Do štúdie ARROW (COL105677) bolo zaradených 1 206 HIV-infikovaných pediatrických pacientov vo veku od 3 mesiacov do 17 rokov, z ktorých 669 pacientov užívalo abakavir a lamivudín buď jedenkrát, alebo dvakrát denne (pozri časť 5.1). U pediatrických osôb, ktorým bola dávka podávaná buď jedenkrát, alebo dvakrát denne, sa nezistili žiadne ďalšie problémy súvisiace s bezpečnosťou v porovnaní s dospelými.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách boli pacientom podávané jednorazové dávky až do 1 200 mg a denné dávky až do 1 800 mg Ziagenu. Neboli hlásené žiadne ďalšie nežiaduce reakcie, okrem tých, ktoré boli hlásené pri obvyklých dávkach. Účinky vyšších dávok nie sú známe. V prípade predávkovania je potrebné pacienta sledovať so zameraním sa na známky toxicity (pozri časť 4.8) a podľa potreby použiť bežné podporné opatrenia. Možnosť eliminácie abakaviru hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou nie je známa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy, ATC kód : J05AF06.

Mechanizmus účinku

Abakavir je nukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy (NRTI). Je to silný selektívny inhibítor HIV-1 a HIV-2. Abakavir je intracelulárne metabolizovaný na aktívnu látku, karbovir 5'-trifosfát (TP). *In vitro* štúdie dokázali, že spôsob jeho účinku vo vzťahu k HIV je inhibícia HIV-vírusového enzýmu reverznej transkriptázy, čo je dej, ktorý vedie k ukončeniu reťazca a prerušeniu cyklu replikácie vírusu. Antivírusová aktivita abakaviru v bunkovej kultúre nebola antagonizovaná, keď sa podával v kombinácii s nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy (NRTI) didanozínom, emtricitabínom, lamivudínom, stavudínom, tenofovirom alebo zidovudínom, s nenukleozidovým inhibítorom reverznej transkriptázy (NNRTI) nevirapínom alebo s inhibítorom proteázy (PI) amprenavirom.

Rezistencia

Rezistencia *in vitro*

In vitro boli vyselektované izoláty HIV-1 rezistentné na abakavir, ktoré sa vyznačujú špecifickými genotypovými zmenami v oblasti kodónov reverznej transkriptázy (RT) (kodóny M184V, K65R, L74V a Y115F). Rezistencia vírusov sa *in vitro* vyvíja relatívne pomaly, lebo klinicky významné zvýšenie EC₅₀ oproti divokým kmeňom vyžaduje viacnásobné mutácie.

Rezistencia *in vivo* (doteraz neliečení pacienti)

Izoláty od väčšiny pacientov, u ktorých došlo k virologickému zlyhaniu pri režime obsahujúcom abakavir v pivotných klinických štúdiách, nevykazovali žiadne zmeny spojené s NRTI od východiskového stavu (45 %), alebo vykazovali len selekciu M184V alebo M184I (45 %). Celková frekvencia selekcie pre M184V alebo M184I bola vysoká (54 %) a menej častá bola selekcia L74V (5 %), K65R (1 %) a Y115F (1 %). Zistilo sa, že zahrnutie zidovudínu do režimu znižuje frekvenciu selekcie L74V a K65R za prítomnosti abakaviru (so zidovudínom: 0/40, bez zidovudínu: 15/192, 8 %).

Liečba	Abakavir + Combivir ¹	Abakavir + lamivudín + NNRTI	Abakavir + lamivudín + PI (alebo PI/ritonavir)	Celkovo
Počet jedincov	282	1094	909	2285
Počet virologických zlyhaní	43	90	158	291
Počet genotypov počas liečby	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 %)
TAMs ³	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1. Combivir je kombinácia fixnej dávky lamivudínu a zidovudínu
2. Zahŕňa tri nevirlogické zlyhania a štyri nepotvrdené virologické zlyhania.
3. Počet jedincov s ≥ 1 mutáciou súvisiacou s tymidínovými analógmi (TAM).

TAMs môžu byť vyselektované, keď sú tymidínové analógy spojené s abakavirom. V metaanalýze šiestich klinických štúdií neboli TAMs vyselektované režimami obsahujúcimi abakavir bez zidovudínu (0/127), ale boli vyselektované režimami obsahujúcimi abakavir a tymidínový analóg zidovudín (22/86, 26 %).

Rezistencia *in vivo* (pacienti, ktorí mali skúsenosti s liečbou)

Klinicky významné zníženie citlivosti na abakavir bolo dokázané u klinických izolátov od pacientov s nekontrolovanou vírusovou replikáciou, ktorí boli predliečení inými nukleozidovými inhibítormi a sú na ne rezistentní. V metaanalýze piatich klinických štúdií, v ktorých sa abakavir pridala na zintenzívnenie liečby, zo 166 jedincov 123 (74 %) malo M184V/I, 50 (30 %) malo T215Y/F, 45 (27 %) malo M41L, 30 (18 %) malo K70R a 25 (15 %) malo D67N. K65R nebola prítomná a L74V a Y115F boli menej časté (≤ 3 %). Modelovanie pomocou logistickej regresie zamerané na prediktívnu hodnotu pre genotyp (upravenú podľa východiskovej plazmatickej HIV-1 RNA [vRNA], počtu CD4+ buniek, počtu a trvania predošlých antiretrovírusových terapií) ukázalo, že prítomnosť 3 alebo viacerých mutácií súvisiacich s rezistenciou na NRTI bola spojená so zníženou odpoveďou v 4. týždni

($p=0,015$) alebo 4 alebo viacerých mutácií v mediánovom 24. týždni ($p\leq 0,012$). Okrem toho, vnesenie komplexu do kodónu 69 alebo mutácia Q151M, zvyčajne prítomná v kombinácii s A62V, V75I, F77L a F116Y, spôsobuje vysoko-úrovňovú rezistenciu na abakavir.

Východisková mutácia v reverznej transkriptáze	4. týždeň (n = 166)		
	n	Priemerná zmena vRNA (\log_{10} kópií/ml)	Percento s < 400 kópií/ml vRNA
Žiadna	15	-0,96	40 %
Len M184V	75	-0,74	64 %
Akakoľvek jedna mutácia súvisiaca s NRTI	82	-0,72	65 %
Akékoľvek dve mutácie súvisiace s NRTI	22	-0,82	32 %
Akokoľvek tri mutácie súvisiace s NRTI	19	-0,30	5 %
Štyri alebo viac mutácií súvisiacich s NRTI	28	-0,07	11 %

Fenotypová rezistencia a skrížená rezistencia

Fenotypová rezistencia na abakavir vyžaduje M184V s aspoň jednou ďalšou abakavirom vyselektovanou mutáciou, alebo M184I s viacerými TAMs. Fenotypová skrížená rezistencia na iné NRTIs len s mutáciou M184V alebo M184I je obmedzená. Zidovudín, didanozín, stavudín a tenofovir si uchovávajú svoje antiretrovírusové účinky proti takýmto variantom HIV-1. Prítomnosť M184V s K65R vyvoláva skríženú rezistenciu medzi abakavirom, tenofovirom, didanozínom a lamivudínom a M184V s L74V vyvoláva skríženú rezistenciu medzi abakavirom, didanozínom a lamivudínom. Prítomnosť M184V s Y115F vyvoláva skríženú rezistenciu medzi abakavirom a lamivudínom. Náležité používanie abakaviru sa môže riadiť pomocou v súčasnosti odporúčaných algoritmov rezistencie.

Skrížená rezistencia medzi abakavirom a antiretrovírotikami z iných tried (napr. PIs alebo NNRTIs) je nepravdepodobná.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prínos Ziagenu dokazujú hlavne výsledky štúdií uskutočnených u dospelých pacientov doteraz neliečených antiretrovírotikami s použitím dávkovacej schémy Ziagenu 300 mg dvakrát denne v kombinácii so zidovudínom a lamivudínom.

Podávanie dvakrát denne (300 mg):

- *Doteraz neliečení dospelí*

U dospelých, ktorí boli liečení abakavirom v kombinácii s lamivudínom a zidovudínom bol podiel pacientov s nedetegovateľnou vírusovou záťažou (< 400 kópií/ml) približne 70 % (analýza všetkých randomizovaných subjektov, (intention to treat, ITT) po 48 týždňoch) so zodpovedajúcim vzostupom počtu CD4 buniek.

Jedna randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia u dospelých porovnávala kombináciu abakaviru, lamivudínu a zidovudínu s kombináciou indinaviru, lamivudínu a zidovudínu. Z dôvodu vysokého podielu predčasného ukončenia účasti v štúdiu (do 48. týždňa ukončilo randomizovanú liečbu 42 % pacientov) nie je možné vyvodit' definitívny záver týkajúci sa ekvivalencie medzi terapeutickými režimami ku 48. týždňu. Hoci medzi režimami obsahujúcimi abakavir a indinavir bol pozorovaný podobný protivírusový účinok, pokiaľ ide o podiel pacientov s nedetegovateľnou vírusovou záťažou (≤ 400 kópií/ml; pri analýze ITT 47 % pacientov pridelených k liečbe kombináciou obsahujúcou abakavir oproti 49 % pacientov liečených kombináciou obsahujúcou indinavir; pri analýze skutočne odliečených subjektov (as treated, AT) 86 % pacientov liečených kombináciou obsahujúcou abakavir oproti 94 % pacientov liečených kombináciou obsahujúcou indinavir, výsledky favorizovali kombináciu s indinavirom, obzvlášť v subpopulácii pacientov s vysokou vírusovou záťažou (s bazálnou hodnotou $> 100\,000$ kópií/ml); pri analýze ITT 46 % pacientov pridelených k liečbe kombináciou obsahujúcou abakavir oproti 55 % pacientov pridelených k liečbe kombináciou obsahujúcou indinavir; pri analýze AT 84 % pacientov liečených kombináciou abakavir oproti 93 % liečených kombináciou obsahujúcou indinavir).

V multicentrickej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdiu (CNA30024) boli 654 HIV-infikovaní pacienti doteraz neliečení antiretrovirotikami randomizovaní, aby užívali buď abakavir 300 mg dvakrát denne, alebo zidovudín 300 mg dvakrát denne, oba v kombinácii s lamivudínom 150 mg dvakrát denne a efavirenzom 600 mg jedenkrát denne. Dĺžka trvania dvojito zaslepenej liečby bola najmenej 48 týždňov. V populácii pre analýzu všetkých randomizovaných subjektov (ITT) dosiahlo virologickú odpoveď plazmatickej HIV-1 RNA ≤ 50 kópií/ml do 48. týždňa 70 % pacientov v skupine s abakavirom oproti 69 % v skupine so zidovudínom (bodový odhad pre rozdiel liečby: 0,8, 95 % CI -6,3, 7,9). V analýze skutočne odliečených subjektov (AT) bol rozdiel medzi oboma liečebnými skupinami zreteľnejší (88 % pacientov v skupine s abakavirom oproti 95 % pacientov v skupine so zidovudínom (bodový odhad pre rozdiel liečby: -6,8, 95 % CI -11,8, -1,7). Obe analýzy však boli zlučiteľné so záverom o nie nižšej účinnosti medzi oboma liečebnými skupinami.

ACTG5095 bola randomizovaná (1:1:1), dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia vykonaná u 1147 HIV-infikovaných dospelých predtým neliečených antiretrovirotikami, porovnávajúca 3 režimy: zidovudín (ZDV), lamivudín (3TC), abakavir (ABC), efavirenz (EFV) oproti ZDV/3TC/EFV oproti ZDV/3TC/ABC. Po strednej dobe sledovania v trvaní 32 týždňov sa dokázalo, že trojitá terapia tromi nukleozidmi ZDV/3TC/ABC je virologicky menej účinná ako dve ďalšie skupiny bez ohľadu na bazálnu hodnotu vírusovej záťaže ($<$ alebo $> 100\,000$ kópií/ml), pričom u 26 % jedincov v skupine so ZDV/3TC/ABC, 16 % v skupine so ZDV/3TC/EFV a 13 % v skupine so 4 liečivami sa zistilo virologické zlyhanie (HIV RNA > 200 kópií/ml). K 48. týždňu bol podiel jedincov s HIV RNA < 50 kópií/ml 63 % v skupine so ZDV/3TC/ABC, 80 % v skupine so ZDV/3TC/EFV a 86 % v skupine so ZDV/3TC/ABC/EFV. Komisia monitorujúca údaje o bezpečnosti v tejto štúdiu v tomto čase zrušila skupinu so ZDV/3TC/ABC na základe vyššieho podielu pacientov s virologickým zlyhaním. Zvyšné skupiny pokračovali v zaslepenej fáze štúdie. Po strednej dobe sledovania v trvaní 144 týždňov sa u 25 % jedincov v skupine so ZDV/3TC/ABC/EFV a 26 % v skupine so ZDV/3TC/EFV zistilo virologické zlyhanie. Medzi dvoma skupinami nebol žiadny významný rozdiel v čase do prvého virologického zlyhania ($p=0,73$, log-rank test). V tejto štúdiu pridanie ABC k ZDV/3TC/EFV významne nezlepšilo účinnosť.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virologické zlyhanie (HIV RNA > 200 kópií/ml)	32 týždňov	26 %	16 %	13 %
	144 týždňov	-	26 %	25 %
Virologický úspech (k 48. týždňu HIV RNA < 50 kópií/ml)		63 %	80 %	86 %

- *Dospelí, ktorí mali skúsenosti s liečbou*

U dospelých vystaveným miernej antiretrovírusovej liečbe pridanie abakaviru do liečby ku kombinovanej antiretrovírusovej liečbe poskytlo mierne zlepšenie v znížení vírusovej záťaže (priemerná zmena 0,44_{log10} kópií/ml po 16 týždňoch).

U pacientov po intenzívnej predchádzajúcej terapii NRTI bol účinok abakaviru veľmi nízky. Stupeň prínosu abakaviru ako súčasť nového kombinovaného režimu závisí od povahy a trvaní predchádzajúcej liečby, ktorá mohla selektovať varianty HIV-1 so skríženou rezistenciou na abakavir.

Podávanie jedenkrát denne (600 mg):

- *Doteraz neliečení dospelí*

Dávkovaciu schému abakaviru jedenkrát denne podporuje 48-týždňová, multicentrická, dvojito zaslepená, kontrolovaná štúdia (CNA 30021) so 770 HIV-infikovanými pacientmi doteraz neliečenými antiretrovirotikami. Títo boli predovšetkým asymptomatickí HIV-infikovaní pacienti - štádium A podľa Centra pre kontrolu a prevenciu chorôb (CDC). Boli randomizovaní, aby užívali buď abakavir 600 mg jedenkrát denne, alebo 300 mg dvakrát denne, v kombinácii s efavirenzom jedenkrát denne a lamivudínom jedenkrát denne. Podobný klinický úspech (bodový odhad pre rozdiel liečby -1,7, 95 % CI -8,4, 4,9) bol pozorovaný u oboch režimov. Z týchto výsledkov je možné vyvodit' záver s 95% spoľahlivosťou, že skutočný rozdiel nie je väčší než 8,4 % v prospech dávkovacej schémy dvakrát denne. Tento potenciálny rozdiel je dostatočne malý na vyvodenie celkového záveru o nie nižšej účinnosti abakaviru jedenkrát denne oproti abakaviru dvakrát denne.

V liečebnej skupine s dávkovacou schémou jedenkrát denne aj v skupine s dávkovacou schémou dvakrát denne bol nízky, podobný celkový výskyt virologického zlyhania (vírusová záťaž > 50 kópií/ml) (10 % v skupine s dávkovacou schémou jedenkrát denne a 8 % v skupine s dávkovacou schémou dvakrát denne). V malej vzorke pre genotypovú analýzu bola tendencia k vyššej miere mutácií súvisiacich s NRTI u abakaviru v dávkovacej schéme jedenkrát denne oproti abakaviru v dávkovacej schéme dvakrát denne. Z dôvodu obmedzených údajov získaných z tejto štúdie nie je možné vyvodit' žiadny pevný záver. Dlhodobé údaje s abakavirom používaným v dávkovacej schéme jedenkrát denne (presahujúce 48 týždňov) sú v súčasnosti obmedzené.

- *Dospelí, ktorí mali skúsenosti s liečbou*

V štúdiu CAL30001 boli 182 pacienti po predchádzajúcej terapii s virologickým zlyhaním randomizovaní a po dobu 48 týždňov užívali buď fixnú kombináciu abakaviru/lamivudínu (FCD) jedenkrát denne, alebo abakavir 300 mg dvakrát denne plus lamivudín 300 mg jedenkrát denne, oba v kombinácii s tenofovirom a PI alebo NNRTI. Výsledky svedčia o tom, že v skupine s FCD nebola nižšia účinnosť ako v skupine s abakavirom užívaným dvakrát denne, a to na základe podobných znížení HIV-1 RNA meraných pomocou priemernej plochy pod krivkou mínus bazálne hodnoty (AAUCMB, -1,65 log₁₀ kópií/ml oproti -1,83 log₁₀ kópií/ml, 95 % CI -0,13, 0,38). V oboch skupinách (populácia ITT, t.j. všetci randomizovaní jedinci) boli podobné aj podiely s HIV-1 RNA < 50 kópií/ml (50 % oproti 47 %) a < 400 kópií/ml (54 % oproti 57 %). Tieto výsledky sa však musia interpretovať opatrne, pretože do tejto štúdie boli zaradení len pacienti po predchádzajúcej miernej antiretrovírusovej liečbe s nerovnováhou v bazálnej vírusovej záťaži medzi týmito skupinami.

V štúdiu ESS30008 boli 260 pacienti s virologickou supresiou na prvolíniovom liečebnom režime obsahujúcom abakavir 300 mg plus lamivudín 150 mg, oba podávané dvakrát denne a PI alebo NNRTI, randomizovaní, aby po dobu 48 týždňov pokračovali v tomto režime, alebo aby prešli na FDC abakaviru/lamivudínu plus PI alebo NNRTI. Výsledky svedčia o tom, že skupina s FDC bola spojená s podobným virologickým výsledkom (nie nižšej účinnosti) oproti skupine s abakavirom plus lamivudín, a to na základe podielov jedincov s HIV-1 RNA < 50 kópií/ml (90 % oproti 85 %, 95 % CI -2,7; 13,5).

Doplňujúce informácie

Bezpečnosť a účinnosť Ziagenu v rôznych kombinovaných režimoch s viacerými liečivami (hlavne v kombinácii s nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy) ešte nie je úplne zhodnotená.

Abakavir preniká do mozgovomiechového moku (CSF) (pozri časť 5.2) a bolo dokázané, že znižuje hladiny HIV-1 RNA v CSF. Keď však bol abakavir podávaný pacientom s komplexom AIDS - demencia, neboli pozorované žiadne účinky na neuropsychologickú činnosť.

Pediatrická populácia:

V rámci randomizovanej, multicentrickej, kontrolovanej štúdie s HIV-infikovanými pediatrickými pacientmi sa uskutočnilo randomizované porovnanie schémy zahŕňajúcej jedenkrát denne vs. dvakrát denne podávanú dávku abakaviru a lamivudínu. Do štúdie ARROW (COL105677) bolo zaradených 1 206 pediatrických pacientov vo veku od 3 mesiacov do 17 rokov, ktorým sa podávala dávka stanovená podľa odporúčaní na dávkovanie podľa skupín založených na telesnej hmotnosti, ktoré sú uvedené v smerniciach pre liečbu vydaných Svetovou zdravotníckou organizáciou (Antiretrovírusová liečba HIV infekcie u dojčiat a detí, 2006). Po 36 týždňoch liečby s použitím schémy s dávkou abakaviru a lamivudínu podávanou dvakrát denne bolo 669 vhodných osôb randomizovaných tak, aby buď pokračovali v užívaní abakaviru a lamivudínu dvakrát denne, alebo prešli na užívanie abakaviru a lamivudínu jedenkrát denne počas aspoň 96 týždňov. Treba poznamenať, že z tejto štúdie neboli k dispozícii klinické údaje týkajúce sa detí mladších ako jeden rok. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke uvedenej nižšie:

Virologická odpoveď na základe hladiny HIV-1 RNA v plazme nižšej ako 80 kópií/ml v 48. týždni a 96. týždni pri randomizácii na jedenkrát denne vs. dvakrát denne podávanú dávku abakaviru + lamivudínu v štúdiu ARROW (observačná analýza)

	Dvakrát denne N (%)	Jedenkrát denne N (%)
0. týždeň (po ≥ 36-týždňovej liečbe)		
Hladina HIV-1 RNA v plazme < 80 kópií/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Rozdiel v riziku (jedenkrát denne vs. dvakrát denne)	-4,8 % (95 % IS -11,5 % až +1,9 %), p=0,16	
48. týždeň		
Hladina HIV-1 RNA v plazme < 80 kópií/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Rozdiel v riziku (jedenkrát denne vs. dvakrát denne)	-1,6 % (95 % IS -8,4 % až +5,2 %), p=0,65	
96. týždeň		
Hladina HIV-1 RNA v plazme < 80 kópií/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Rozdiel v riziku (jedenkrát denne vs. dvakrát denne)	-2,3 % (95 % IS -9,3 % až +4,7 %), p=0,52	

Preukázalo sa, že skupina, v ktorej sa dávka abakaviru + lamivudínu podávala jedenkrát denne, bola noninferiorna v porovnaní so skupinou, v ktorej sa dávka podávala dvakrát denne, čo sa zistilo podľa vopred stanovenej hranice noninferiority -12 %, a to v zmysle primárneho cieľového ukazovateľa, ktorým bolo dosiahnutie < 80 kópií/ml v 48. týždni ako aj v 96. týždni (sekundárny cieľový ukazovateľ), a v zmysle všetkých ďalších sledovaných prahových hodnôt (< 200 kópií/ml, < 400 kópií/ml, < 1 000 kópií/ml), ktoré ešte stále spadali pod uvedenú hranicu noninferiority. Pri overovaní výsledkov analýz podskupín z hľadiska heterogenosti jedenkrát vs. dvakrát denne podávanej dávky sa nepreukázal významný vplyv pohlavia, veku alebo vírusovej záťaže v čase randomizácie. Závbery podporili noninferioritu bez ohľadu na metódu analýzy.

V osobitnej štúdií porovnávajúcej odslepené podávanie kombinácií NRTI (so zaslepeným podávaním nefinaviru alebo bez neho) u detí malo väčšie percento detí liečených abakavirom a lamivudínom (71 %) alebo abakavirom a zidovudínom (60 %) hladinu HIV-1 RNA \leq 400 kópií/ml po 48 týždňoch v porovnaní s deťmi, ktoré boli liečené lamivudínom a zidovudínom (47 %) [p=0,09, analýza ITT]. Podobne, väčšie percento detí liečených kombináciami obsahujúcimi abakavir malo hladinu HIV-1 RNA \leq 50 kópií/ml po 48 týždňoch (53 %, 42 % a 28 %, p=0,07).

Vo farmakokinetickú štúdií (PENTA 15) prešli štyri osoby mladšie ako 12 mesiacov, u ktorých sa dosiahlo potlačenie replikácie vírusu, zo schémy s dávkou perorálneho roztoku abakaviru plus lamivudínu podávanou dvakrát denne na schému s dávkou podávanou jedenkrát denne. V 48. týždni mali tri osoby nedetegovateľnú vírusovú záťaž a jedna osoba mala hladinu HIV-RNA v plazme 900 kópií/ml. U týchto osôb sa nezistili žiadne obavy súvisiace s bezpečnosťou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Abakavir sa po perorálnom podaní rýchlo a dobre vstrebáva. Absolútna biologická dostupnosť perorálne podaného abakaviru je asi 83 %. Priemerný čas (t_{max}) do dosiahnutia maximálnych sérových koncentrácií abakaviru po perorálnom podaní je u liekovej formy tablet aspoň 1,5 hodiny a u liekovej formy roztoku aspoň 1,0 hodiny.

Nie sú pozorované žiadne rozdiely medzi AUC po podaní tablet a po podaní roztoku. Pri terapeutických dávkach pri dávke 300 mg dvakrát denne je priemerné (CV) C_{max} a C_{min} abakaviru v ustálenom stave približne 3,00 $\mu\text{g/ml}$ (30 %) a 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (99 %). Priemerná (CV) AUC pri dávkovacom intervale 12 hodín bola 6,02 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29 %), rovnocenná dennej AUC v hodnote približne 12,0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Hodnota C_{max} po podaní perorálneho roztoku je mierne vyššia ako po podaní tablet. Po podaní 600 mg tablety abakaviru bolo priemerné (CV) C_{max} približne 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28 %) a priemerná (CV) AUC_{∞} bola 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21 %).

Potrava spomaľuje absorpciu a znižuje C_{max} , ale neovplyvňuje celkovú plazmatickú koncentráciu (AUC), preto možno Ziagen užívať s jedlom alebo nalačno.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní je zdanlivý distribučný objem asi 0,8 l/kg, čo svedčí o tom, že abakavir voľne prestupuje do telesných tkanív.

Štúdie u pacientov infikovaných HIV ukázali, že abakavir dobre preniká do CSF, pričom pomer AUC v CSF a plazme je medzi 30 až 44 %. Pozorované hodnoty vrcholových plazmatických koncentrácií sú 9-krát vyššie než IC_{50} pre abakavir 0,08 $\mu\text{g/ml}$ alebo 0,26 μM , keď sa abakavir podáva v dávke 600 mg dvakrát denne.

Štúdie väzby na plazmatické bielkoviny *in vitro* svedčia o tom, že abakavir sa viaže na ľudské plazmatické bielkoviny v terapeutických koncentráciách v malej až strednej miere (~49 %). To naznačuje malú pravdepodobnosť liekových interakcií mechanizmom vytesňovania väzby na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Abakavir sa metabolizuje primárne v pečeni, obličkami sa v nezmenenej forme vylučujú približne 2 % podanej dávky. Hlavnými cestami metabolizácie u človeka je metabolizácia alkoholdehydrogenázou, pri ktorej vzniká 5'-karboxylová kyselina a glukuronidácia, pri ktorej vzniká 5'-glukuronid, pričom tieto metabolity tvoria 66 % podanej dávky. Tieto metabolity sú vylúčené obličkami.

Eliminácia

Priemerný polčas eliminácie abakaviru je asi 1,5 hodiny. Po opakovanom perorálnom podávaní 300 mg abakaviru dvakrát denne nedochádza k významnejšej kumulácii liečiva. Abakavir sa eliminuje hepatálnym metabolizmom a metabolity sa následne vylučujú predovšetkým močom. Metabolity a nezmenený abakavir tvoria v moči 83 % podanej dávky. Zvyšok sa vylučuje stolicou.

Intracelulárna farmakokinetika

V štúdiu na 20 HIV-infikovaných pacientoch užívajúcich abakavir 300 mg dvakrát denne, len s jedinou 300 mg dávkou užitou pred 24-hodinovou dobou odberu vzoriek, bol geometrický priemerný terminálny intracelulárny polčas karboviru-TP v ustálenom stave 20,6 hodiny oproti geometrickému priemernému plazmatickému polčasu abakaviru v tejto štúdiu rovnajúcemu sa 2,6 hodiny. V štúdiu so skríženou terapiou u 27 HIV-infikovaných pacientov bola expozícia intracelulárnemu karboviru-TP vyššia pri abakavire 600 mg v režime jedenkrát denne ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max24,ss} + 99\%$ a $C_{trough} + 18\%$) oproti abakaviru 300 mg v režime dvakrát denne. Celkovo tieto údaje podporujú použitie abakaviru 600 mg jedenkrát denne v liečbe HIV-infikovaných pacientov. Účinnosť a bezpečnosť abakaviru podávaného jedenkrát denne bola okrem toho potvrdená v pivotnej klinickej štúdiu (CNA30021 - Pozri časť 5.1 Klinické skúsenosti).

Zvláštne skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Abakavir sa metabolizuje predovšetkým v pečeni. Farmakokinetika abakaviru bola študovaná u pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (skóre 5 - 6 podľa Childovej-Pughovej klasifikácie), ktorým bola podaná jednorazová 600 mg dávka; medián (rozmedzie) hodnoty AUC bol 24,1 (10,4 až 54,8) ug.h/ml. Výsledky ukazujú priemerný (90 % IS) 1,89-násobný [1,32; 2,70] vzostup AUC abakaviru a 1,58-násobné [1,22; 2,04] predĺženie polčasu eliminácie. U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene nie je možné stanoviť definitívne odporúčanie na redukciu dávky z dôvodu značnej variability expozície abakaviru.

Abakavir sa neodporúča používať u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek

Abakavir sa metabolizuje predovšetkým v pečeni, pričom močom sa v nezmenenej forme vylučujú približne 2 % abakaviru. Farmakokinetika abakaviru u pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek je podobná ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Z tohto dôvodu nie je u pacientov s poruchou funkcie obličiek potrebná žiadna úprava dávkovania. Vzhľadom na obmedzené skúsenosti je potrebné vyvarovať sa podávaniu Ziagenu pacientom v konečnom štádiu ochorenia obličiek.

Pediatrická populácia

Podľa klinických štúdií uskutočnených u detí sa abakavir rýchlo a dobre vstrebáva z liekovej formy perorálneho roztoku a z liekovej formy tabliet podávaných deťom. Preukázalo sa, že plazmatická expozícia abakaviru je rovnaká pri oboch liekových formách, keď sa podáva v rovnakej dávke. U detí, ktoré užívajú perorálny roztok abakaviru podľa odporúčanej dávkovacej schémy, sa dosahuje podobná plazmatická expozícia abakaviru ako u dospelých. U detí, ktoré užívajú perorálne tablety abakaviru podľa odporúčanej dávkovacej schémy, sa dosahuje vyššia plazmatická expozícia abakaviru ako u detí, ktoré užívajú perorálny roztok, pretože pri tabletovej liekovej forme sa podávajú vyššie dávky prepočítané na mg/kg.

Nie sú dostupné dostatočné údaje o bezpečnosti, ktoré by odporučili používanie Ziagenu u detí mladších ako tri mesiace. Obmedzené údaje, ktoré sú k dispozícii naznačujú, že dávka perorálneho roztoku 2 mg/kg u novorodencov mladších ako 30 dní zabezpečí podobnú alebo väčšiu AUC v porovnaní s dávkou perorálneho roztoku 8 mg/kg dávkou starším deťom.

Farmakokinetické údaje boli odvodené z 3 farmakokinetických štúdií (PENTA 13, PENTA 15 a farmakokinetická (FK) podštúdia štúdie ARROW), do ktorých boli zaradené deti mladšie ako 12 rokov. Údaje sú zobrazené v tabuľke uvedenej nižšie:

Zhrnutie hodnôt AUC₍₀₋₂₄₎ (µg.h/ml) abakaviru v plazme v rovnovážnom stave a štatistické porovnania perorálneho podávania jedenkrát denne a dvakrát denne naprieč štúdiami

Štúdia	Veková skupina	Abakavir 16 mg/kg dávka podávaná jedenkrát denne Geometrický priemer (95 % IS)	Abakavir 8 mg/kg dávka podávaná dvakrát denne Geometrický priemer (95 % IS)	Porovnanie jedenkrát vs. dvakrát denne podávanej dávky Pomer geometrických priemerov vypočítaných metódou najmenších štvorcov (GLS) (90 % IS)
FK podštúdia štúdie ARROW 1. časť	3 až 12 rokov (N=36)	15,3 (13,3 - 17,5)	15,6 (13,7 - 17,8)	0,98 (0,89; 1,08)
PENTA 13	2 až 12 rokov (N=14)	13,4 (11,8 - 15,2)	9,91 (8,3 - 11,9)	1,35 (1,19 - 1,54)
PENTA 15	3 až 36 mesiacov (N=18)	11,6 (9,89 - 13,5)	10,9 (8,9 - 13,2)	1,07 (0,92 - 1,23)

V štúdiu PENTA 15 bol geometrický priemer hodnoty AUC₍₀₋₂₄₎ (95 % IS) abakaviru v plazme u štyroch osôb mladších ako 12 mesiacov, ktoré prešli zo schémy s dávkou podávanou dvakrát denne na schému s dávkou podávanou jedenkrát denne (pozri časť 5.1), 15,9 (8,86; 28,5) µg.h/ml pri dávke podávanej jedenkrát denne a 12,7 (6,52; 24,6) µg.h/ml pri dávke podávanej dvakrát denne.

Starší pacienti

U pacientov starších ako 65 rokov nebola farmakokinetika abakaviru skúmaná.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Abakavir nebol mutagénny v testoch na baktériách, ale mutagénna aktivita bola pozorovaná *in vitro* v teste chromozómových aberácií v ľudských lymfocytoch, v teste lymfómových buniek myší a *in vivo* v mikronukleárnom teste. Tieto nálezy sa zhodujú so známou aktivitou ostatných nukleozidových analógov. Tieto výsledky svedčia o tom, že abakavir vo vysokých testovaných koncentráciách má slabý potenciál pre poškodenie chromozómov *in vivo* a aj *in vitro*.

Štúdie karcinogenity, v ktorých bol abakavir perorálne podávaný myšiam a potkanom, dokázali zvýšený výskyt zhubných a nezhubných nádorov. Zhubné nádory sa vyskytovali v predkožkovej žľaze samcov a v klitorisovej žľaze samíc u oboch druhov a u potkanov v štítnej žľaze samcov a v pečeni, močovom mechúri, lymfatických uzlinách a podkoží samíc.

Väčšina týchto nádorov sa vyskytla pri najvyššej dávke abakaviru 330 mg/kg/deň u myší a 600 mg/kg/deň u potkanov. Výnimkou bol nádor predkožkovej žľazy, ktorý sa vyskytol pri dávke 110 mg/kg/deň u myší. Systémová expozícia na úrovni, pri ktorej nemal abakavir žiadny účinok, bola u myší a potkanov 3- a 7-násobne vyššia ako bola systémová expozícia počas terapie u človeka. Zatiaľ čo karcinogénny potenciál u človeka nie je známy, tieto údaje naznačujú, že potenciálny klinický prínos prevažuje riziko karcinogenity u človeka.

V predklinických toxikologických štúdiách sa pri liečbe abakavirom zvyšovala hmotnosť pečene u potkanov a u opíc. Klinický význam týchto údajov nie je známy. Neexistujú žiadne dôkazy o hepatotoxicite abakaviru, ktorá by vyplývala z klinických štúdií. Navyše autoindukcia metabolizmu abakaviru alebo indukcia metabolizmu ostatných liečiv metabolizovaných pečeňou nebola u ľudí pozorovaná.

Po dvojročnom podávaní abakaviru bola v srdci myší a potkanov pozorovaná mierna degenerácia myokardu. Systémové expozície boli ekvivalentné 7- až 24-násobnej očakávanej systémovej expozícii u človeka. Klinická relevancia tohto zistenia nebola stanovená.

V reprodukčných toxikologických štúdiách bola pozorovaná embryonálna a fetálna toxicita u potkanov, nie však u králikov. Tieto zistenia zahŕňajú zníženú fetálnu telesnú hmotnosť, fetálny edém a nárast v zmenách/malformáciách skeletu, včasných intrauterinných úmrtí a mŕtvo narodených. Z titulu tejto embryofetálnej toxicity nie je možné vyvodit' záver o teratogénnom potenciále abakaviru.

Štúdia fertility u potkanov dokázala, že abakavir nemá žiadny vplyv na samčiu a samičiu fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Sorbitol 70 % (E420)
Sodná soľ sacharínu
Citronan sodný
Bezvodá kyselina citrónová
Metylparabén (E218)
Propylparabén (E216)
Propylénglykol (E1520)
Maltodextrín
Kyselina mliečna
Triacetín
Umelá jahodová a banánová príchuť
Čistená voda
Hydroxid sodný a/alebo kyselina chlorovodíková na úpravu pH.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po prvom otvorení obalu: 2 mesiace

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Perorálny roztok Ziagen sa dodáva v HDPE fľašiach s bezpečnostným uzáverom proti otvoreniu deťmi, ktoré obsahujú 240 ml perorálneho roztoku.

Balenie tiež obsahuje polyetylénový nástavec, a 10 ml perorálnu dávkovaciu striekačku skladajúcu sa z polypropylénového valca (s ml delením) a z polyetylénového piesta.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nástavec z umelej hmoty a perorálna dávkovacia striekačka slúžia na presné odmeranie predpísanej dávky perorálneho roztoku. Nástavec sa umiestni na hrdlo fľaše a striekačka sa k nemu pripevní.

Fľaša sa prevráti a vytiahne sa správny objem.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holandsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/99/112/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. júla 1999

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. marca 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2018

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.