

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ziagen 300 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 300 mg abakaviru (ve formě abakavir-sulfátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Žluté, podlouhlé, bikonvexní, potahované tablety s půlicí rýhou a na obou stranách s vyrytým označením „GX 623“.

Tablety lze dělit na dvě stejné poloviny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ziagen je indikován v kombinaci s jinými antiretrovirotiky k terapii infekcí vyvolaných virem lidské imunodeficience (HIV) u dospělých, dospívajících a dětí (viz body 4.4 a 5.1).

Přínos přípravku Ziagen dokazují hlavně výsledky studií s dávkovacím režimem dvakrát denně u dospělých pacientů dosud neléčených antiretrovirotiky v kombinované terapii (viz bod 5.1).

U všech pacientů infikovaných HIV, bez ohledu na rasovou příslušnost, se před zahájením léčby abakavirem má provést screeningové vyšetření na přítomnost alely HLA-B*5701 (viz bod 4.4.). Abakavir nemají užívat pacienti, u kterých je známo, že jsou nositeli alely HLA-B*5701.

4.2 Dávkování a způsob podání

Ziagen mají předepisovat lékaři se zkušenostmi s léčením infekcí HIV.

Ziagen lze užívat s jídlem nebo nalačno.

K zajištění podání celé dávky má být tableta nejlépe spolknuta bez drcení.

Pro podání dětem starším 3 měsíců a s tělesnou hmotností nižší než 14 kg a u pacientů, pro které je nevhodná léková forma tablet, je Ziagen rovněž k dispozici v lékové formě perorálního roztoku.

Pro pacienty, kteří nejsou schopni tablety polykat, se mohou tablety rozdrtit a přimíchat do malého množství polotuhé stravy nebo tekutiny, která se má ihned sníst/vypít (viz bod 5.2).

Dospělí, dospívající a děti (s tělesnou hmotností alespoň 25 kg):

Doporučená dávka přípravku Ziagen je 600 mg denně. Může se též podávat buď jako 300 mg (jedna tableta) dvakrát denně nebo jako 600 mg (dvě tablety) jednou denně (viz body 4.4 a 5.1).

Děti (s tělesnou hmotností nižší než 25 kg):

Doporučuje se, aby tablety přípravku Ziagen byly dávkovány podle hmotnostních skupin.

Děti s tělesnou hmotností ≥ 20 kg až < 25 kg: Doporučená dávka je 450 mg denně. Tu lze podat jako jednu 150 mg (půlka tablety) užitých ráno a jednu 300 mg (jedna celá tableta) užitých večer nebo 450 mg (jedna a půl tablety) užitých jednou denně.

Děti s tělesnou hmotností 14 až 20 kg: Doporučená dávka je 300 mg denně. Tu lze podat jako 150 mg (půlka tablety) dvakrát denně nebo 300 mg (jedna celá tableta) jednou denně.

Děti mladší než 3 měsíce věku: Klinické zkušenosti s podáváním přípravku dětem mladším než tři měsíce jsou omezené a nejsou dostatečné k doporučení specifického dávkování (viz bod 5.2).

Pacienti přecházející z dávkování dvakrát denně na dávkování jednou denně mají užít doporučenou dávku pro dávkování jednou denně (jak je popsáno výše) přibližně 12 hodin po poslední dávce dávkování dvakrát denně a poté pokračovat v užívání doporučené dávky jednou denně (jak je popsáno výše) přibližně každých 24 hodin. Při změně zpět na dávkování dvakrát denně mají pacienti užít doporučenou dávku pro dávkování dvakrát denně přibližně 24 hodin po poslední dávce režimu dávkování jednou denně.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin není důvodem pro úpravu dávkování přípravku Ziagen. Přípravek Ziagen se však nedoporučuje podávat pacientům s terminálním selháním ledvin (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Abakavir je primárně metabolizován játry. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 5-6) není možné doporučit vhodnou dávku. O podávání pacientům se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater nejsou dostupné žádné klinické údaje, proto se u těchto pacientů nedoporučuje abakavir podávat, s výjimkou stavů, kde je jeho podání považováno za nezbytné. Jestliže se abakavir podává pacientům s mírnou poruchou funkce jater, pak je nutné tyto pacienty pečlivě sledovat včetně monitorování plazmatické hladiny abakaviru, je-li proveditelné (viz body 4.4 a 5.2).

Starší pacienti

V současnosti nejsou k dispozici farmakokinetické údaje o pacientech starších než 65 let.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na abakavir nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Viz body 4.4 a 4.8.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce (viz též bod 4.8)

Abakavir je spojen s rizikem hypersenzitivních reakcí (HSR) (viz bod 4.8) charakterizovaných horečkou a/nebo vyrážkou s dalšími příznaky ukazujícími na multiorgánové postižení. Některé HSR pozorované u abakaviru byly život ohrožující a ve vzácných případech fatální, pokud nebyly náležitě léčeny.

Riziko HSR způsobených abakavirem se vyskytuje zejména u pacientů, kteří mají pozitivní test na alelu HLA-B*5701. Nicméně u pacientů, kteří tuto alelu nemají, byly HSR na abakavir hlášeny, avšak s nižší frekvencí.

Proto je nutno dodržet následující:

- Před zahájením léčby je nutno vždy dokumentovat stav HLA-B*5701.

- Léčba přípravkem Ziagen se nikdy nesmí zahájit u pacientů s pozitivním stavem HLA-B*5701 ani u pacientů s negativním stavem HLA-B*5701, u nichž bylo podezření na HSR způsobené abakavirem při předchozím léčebném režimu obsahujícím abakavir (např. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- **Léčbu přípravkem Ziagen je nutno okamžitě ukončit** i v nepřítomnosti alely HLA-B*5701, je-li podezření na HSR. Odložení ukončení léčby přípravkem Ziagen po nástupu hypersenzitivity může vést k život ohrožující reakci.
- Po ukončení léčby přípravkem Ziagen z důvodu podezření na HSR se **již nikdy nesmí znovu podat Ziagen ani jiný léčivý přípravek obsahující abakavir** (např. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- Nové zahájení podávání přípravků obsahujících abakavir po podezření na HSR způsobené abakavirem může vést k okamžitému návratu příznaků během hodin. Tento nový nástup je většinou mnohem závažnější než původní příznaky a může zahrnovat život ohrožující hypotenzi a úmrtí.
- Aby se zabránilo novému zahájení léčby abakavirem, je nutno poučit pacienty, u nichž se objevilo podezření na HSR, aby zlikvidovali všechny zbývající tablety přípravku Ziagen.

Klinický popis HSR způsobených abakavirem

HSR na abakavir byly dobře charakterizovány během klinických studií i postmarketingového používání. Příznaky se obvykle objevují během prvních šesti týdnů (medián doby do nástupu je 11 dní) po zahájení léčby abakavirem, **tyto reakce se však mohou objevit kdykoli během léčby.**

Téměř všechny HSR na abakavir zahrnují horečku a/nebo vyrážku. Další známky a příznaky, které byly pozorovány jako součást HSR, jsou detailně popsány v bodu 4.8 (Popis vybraných nežádoucích účinků), včetně respiračních a gastrointestinálních příznaků. Důležité je, že tyto příznaky **mohou vést k chybné diagnóze, kdy HSR může být mylně pokládána za respirační onemocnění (pneumonii, bronchitidu, faryngitidu) nebo gastroenteritidu.**

Tyto příznaky spojené s HSR se při pokračující léčbě zhoršují a mohou být život ohrožující. Po zastavení podávání abakaviru tyto příznaky obvykle ustoupí.

Vzácně se u pacientů, kteří přerušili léčbu kvůli jiným příznakům než HSR, po novém zahájení léčby abakavirem během hodin také vyskytly život ohrožující reakce (viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků). Nové zahájení léčby abakavirem u těchto pacientů musí být provedeno v prostředí, kde je okamžitě dostupná lékařská péče.

Mitochondriální dysfunkce po expozici *in utero*

Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci, což je nejvýraznější u stavudinu, didanosinu a zidovudinu. Existují zprávy o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analog nukleosidů; ty se hlavně týkaly léčby s režimy zahrnujícími zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anemie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktatemie, hyperlipazemie). Tyto účinky byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny i některé neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou neurologické poruchy přechodné nebo stálé. Tato zjištění mají být zvažena u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení analogů nukleosidů nebo nukleotidů a které má závažné klinické nálezy neznámé etiologie, zvláště neurologické. Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení užívat antiretrovirovou léčbu u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Pankreatitida

Byl hlášen výskyt pankreatitidy, avšak příčinný vztah s léčbou abakavirem je nejistý.

Trojkombinační nukleosidová léčba

U pacientů s vysokou hodnotou virové zátěže (> 100 000 kopií/ml) vyžaduje volba trojkombinace abakaviru, lamivudinu a zidovudinu zvláštní odůvodnění (viz bod 5.1).

Když byl abakavir kombinován s tenofovir-disoproxyl-fumarátem a lamivudinem v dávkovacím režimu jednou denně, byl hlášen vysoký stupeň virologického selhání a vývoj rezistence v časně fázi.

Porucha funkce jater

U pacientů s významnou jaterní poruchou nebyly bezpečnost a účinnost přípravku Ziagen zkoumány. Ziagen se nedoporučuje u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti s již dříve existujícími jaterními poruchami, včetně chronické aktivní hepatitidy, mají v průběhu kombinované antiretrovirové léčby zvýšenou frekvenci výskytu poruch funkce jater, a měli by proto být podle standardních požadavků pravidelně sledováni. Je-li prokázáno zhoršování jaterního onemocnění, musí být zvažováno přerušení nebo zastavení léčby.

Pacienti současně infikovaní virem chronické hepatitidy B nebo C

Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C léčení kombinovanými antiretrovirovými mají zvýšené riziko výskytu těžkých a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků. V případě současné antivirové léčby hepatitidy B nebo C si, prosím, přečtěte také příslušné informace o těchto léčivých přípravcích.

Porucha funkce ledvin

Ziagen by se neměl podávat pacientům s terminálním selháním ledvin (viz bod 5.2).

Pomocné látky

Přípravek Ziagen obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (*combination antiretroviral therapy, CART*) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis carinii*. Jakékoli příznaky zánětu by měly být vyhodnoceny a v případě potřeby by měla být zahájena příslušná léčba. V souvislosti s imunitní reaktivací byly hlášeny také autoimunitní poruchy (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do jejich výskytu je však více variabilní, tyto poruchy se mohou objevit až po mnoha měsících od zahájení léčby.

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Oportunní infekce

I při užívání přípravku Ziagen nebo jakéhokoli jiného antiretrovirotika se mohou vyvinout oportunní infekce a jiné komplikace infekce HIV. Pacienti proto musejí zůstat pod pečlivým klinickým dohledem lékařů, kteří mají zkušenosti s léčbou nemocí spojených s infekcí HIV.

Kardiovaskulární příhody

Ačkoli jsou dostupné údaje z klinických a observačních studií s abakavirem nekonzistentní, několik studií naznačuje zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod (zejména infarktu myokardu) u pacientů léčených abakavirem. Proto je při předepisování přípravku Ziagen nutno učinit opatření s cílem minimalizovat všechny modifikovatelné rizikové faktory (např. kouření, hypertenze a hyperlipidemie).

Při léčbě pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem navíc mají být zváženy alternativní možnosti léčby k režimu s abakavirem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Abakavir má nízký potenciál k lékovým interakcím zprostředkovaným cytochromem P450. Studie *in vitro* prokázaly, že abakavir má potenciál inhibovat cytochrom P450 1A1 (CYP1A1). Cytochrom P450 nemá v metabolismu abakaviru hlavní úlohu a abakavir vykazuje omezený potenciál k inhibici metabolismu zprostředkovaného enzymem CYP3A4. *In vitro* bylo také prokázáno, že abakavir v klinicky relevantních koncentracích neinhibuje izoenzymy CYP2C9 ani CYP2D6. V klinických studiích nebyla pozorována indukce hepatálního metabolismu. Potenciál k lékovým interakcím s antiretrovirovými inhibitory proteáz a s jinými léčivy metabolizovanými hlavními enzymy cytochromu P450 je tedy malý. Klinické studie prokázaly, že neexistují klinicky významné interakce mezi abakavirem, zidovudinem a lamivudinem.

Silné induktory enzymů, jako je rifampicin, fenobarbital a fenytoin, mohou prostřednictvím svého působení na glukuronyltransferázy mírně snižovat plazmatické koncentrace abakaviru.

Ethanol: Metabolismus abakaviru se mění v přítomnosti ethanolu, která vede ke zvýšení AUC abakaviru asi o 41 %. Tyto nálezy se nepovažují za klinicky významné. Abakavir neovlivňuje metabolismus ethanolu.

Methadon: Ve farmakokinetické studii bylo při podávání abakaviru v dávce 600 mg dvakrát denně současně s methadonem pozorováno 35% snížení C_{max} abakaviru a jednodílné prodloužení jeho t_{max} , přičemž však AUC zůstala nezměněna. Tyto změny ve farmakokinetice abakaviru se nepovažují za klinicky významné. V této studii abakavir zvýšil průměrnou systémovou clearance methadonu o 22 %, nelze tudíž vyloučit indukci enzymů biotransformujících léčiva. U pacientů léčených methadonem a abakavirem by měl být sledován výskyt abstinenčních příznaků, protože je v ojedinělých případech nutná úprava dávky methadonu.

Retinoidy: Retinoidní sloučeniny jsou eliminovány alkoholdehydrogenázou. Interakce s abakavirem je možná, avšak nebyla studována.

Riocigvát: *In vitro* inhibuje abakavir CYP1A1. Souběžné podání jednorázové dávky riocigvátu (0,5 mg) pacientům s HIV, kteří dostávali kombinaci abakaviru/dolutegraviru/lamivudinu

(600 mg/50 mg/300 mg jednou denně) vedlo k přibližně trojnásobně vyšší AUC_(0-∞) riocigvátu ve srovnání s historickou AUC_(0-∞) riocigvátu hlášenou u zdravých pacientů. Může být nutné snížit dávku riocigvátu. Doporučení pro dávkování naleznete v informaci o preskripci riocigvátu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Obecně, pokud se rozhoduje o použití antiretrovirotik k léčbě infekce HIV u těhotných žen a následně o snížení rizika vertikálního přenosu HIV na novorozence, je nutno vzít v úvahu jak údaje od zvířat, tak i klinickou zkušenost u těhotných žen.

Studie na zvířatech ukázaly toxicitu na vyvíjející se embryo a plod u potkanů, nikoli však u králíků (viz bod 5.3). Ve zvířecích modelech se abakavir ukázal jako kancerogenní (viz bod 5.3). Klinická relevance těchto údajů pro člověka není známa. U člověka byl zjištěn transplacentární průnik abakaviru a/nebo jeho metabolitů.

U těhotných žen naznačuje více než 800 výstupů po expozici v prvním trimestru a více než 1 000 výstupů po expozici ve druhém a třetím trimestru, že abakavir nemá ani malformační ani fetoneonatalní účinek. Riziko malformací je podle těchto údajů u člověka nepravděpodobné.

Mitochondriální dysfunkce

In vitro a *in vivo* se ukázalo, že nukleosidové a nukleotidové analogy způsobují různé stupně poškození mitochondrií. Byly hlášeny případy mitochondriální dysfunkce u HIV-negativních kojenců vystavených *in utero* a/nebo postnatálně nukleosidovým analogům (viz bod 4.4).

Kojení

Abakavir a jeho metabolity jsou vylučovány do mléka potkaních samic. Abakavir se vylučuje také do mateřského mléka. Údaje o bezpečnosti aplikace abakaviru u dětí mladších než tři měsíce nejsou k dispozici. Aby se zamezilo přenosu viru HIV, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

Studie u zvířat ukázaly, že abakavir nemá na fertilitu žádný vliv (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie, které by zkoumaly ovlivnění způsobilosti k řízení vozidel nebo k obsluze strojů, nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

U mnoha nežádoucích účinků není jasné, zda souvisejí s přípravkem Ziagen nebo se širokou paletou léčiv používaných v léčbě onemocnění HIV, nebo zda jsou důsledkem základního onemocnění.

Mnoho nežádoucích účinků uvedených v tabulce níže se vyskytuje často u pacientů s hypersenzitivitou k abakaviru (nauzea, zvracení, průjem, horečka, letargie, vyrážka). Proto je u pacientů s těmito příznaky nutno podrobně hodnotit přítomnost hypersenzitivní reakce (viz bod 4.4). Velmi vzácně byly hlášeny případy erythema multiforme, Stevens-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy, při kterých nemohla být vyloučena hypersenzitivita k abakaviru. V těchto případech je nutno podávání přípravků obsahujících abakavir trvale ukončit.

Mnoho z těchto nežádoucích účinků se nevztahuje k léčbě. Následující výčet je užíván ke klasifikaci nežádoucích účinků: velmi časté (> 1/10), časté (> 1/100 až < 1/10), méně časté (> 1/1 000 až < 1/100), vzácné (> 1/100 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (> 1/10 000).

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: anorexie

Velmi vzácné: laktátová acidóza

Poruchy nervového systému

Časté: bolest hlavy

Gastrointestinální poruchy

Časté: nauzea, zvracení, průjem

Vzácné: pankreatitida

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: kopřivka (bez systémových příznaků)

Velmi vzácné: erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: horečka, letargie, únava

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivita na abakavir

Známky a příznaky této HSR jsou uvedeny níže. Byly zjištěny buď v klinických studiích nebo po uvedení na trh. Příznaky hlášené **u alespoň 10 %** pacientů s hypersenzitivní reakcí jsou uvedeny tučně.

Téměř u všech pacientů s vývojem hypersenzitivní reakce se objeví horečka a/nebo vyrážka (obvykle makulopapulární nebo urtikariální) jako součást syndromu, vyskytly se však i reakce bez vyrážky nebo horečky. Další klíčové příznaky zahrnují gastrointestinální, respirační nebo celkové příznaky, jako je letargie a malátnost.

<i>Kůže</i>	Vyrážka (obvykle makulopapulární nebo urtikariální)
<i>Gastrointestinální ústrojí</i>	Nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha , ulcerace v ústech
<i>Respirační ústrojí</i>	Dyspnoe, kašel , bolest v krku, syndrom respirační tísně (šoková plíce) u dospělých, respirační selhání
<i>Varia</i>	Horečka, letargie, malátnost , otoky, lymfadenopatie, hypotenze, konjunktivitida, anafylaxe
<i>Neurologické/psychiatrické</i>	Bolest hlavy , parestezie
<i>Hematologické</i>	Lymfopenie
<i>Játra/slinivka břišní</i>	Zvýšené hodnoty funkčních jaterních testů , hepatitida, selhání jater
<i>Muskuloskeletální</i>	Myalgie , vzácně myolýza, artralgie, zvýšení kreatinfosfokinázy
<i>Urologické</i>	Zvýšení kreatininu, selhání ledvin

Příznaky spojené s touto HSR se zhoršují s pokračující léčbou a mohou být život ohrožující, ve vzácných případech byly i fatální.

Nové zahájení podávání abakaviru po HSR na abakavir vede k okamžitému návratu příznaků během hodin. Tato rekurence HSR je obvykle mnohem závažnější než původní výskyt a může zahrnovat život ohrožující hypotenzi a úmrtí. Podobné reakce se občas vyskytly i po novém zahájení podávání

abakaviru u pacientů, kteří měli před ukončením podávání abakaviru pouze jeden z klíčových příznaků hypersenzitivity (viz výše); při velmi vzácných příležitostech byly pozorovány u pacientů, kteří obnovili léčbu bez jakýchkoli předchozích příznaků (tj. pacientů dosud považovaných za tolerující abakavir).

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. V souvislosti s imunitní reaktivací byly hlášeny také autoimunitní poruchy (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do jejich výskytu je však více variabilní, mohou se objevit až po mnoha měsících od zahájení léčby (viz bod 4.4).

Osteonekróza

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici CART. Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Změny v laboratorních vyšetřeních

V kontrolovaných klinických studiích nebyly laboratorní odchylky vztažené k léčbě přípravkem Ziagen vzácné, ale bez pozorovatelných rozdílů mezi pacienty léčenými přípravkem Ziagen a kontrolními skupinami.

Pediatrická populace

Do studie ARROW (COL105677) bylo zařazeno 1 206 pediatrických pacientů infikovaných HIV ve věku 3 měsíce až 17 let, z nichž 669 dostávalo abakavir a lamivudin buď jednou nebo dvakrát denně (viz bod 5.1). Ve srovnání s dospělými nebyly u pediatrických pacientů s dávkováním jednou denně nebo dvakrát denně identifikovány žádné další bezpečnostní signály.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

V klinických studiích byly pacientům podány jednotlivé dávky až 1 200 mg a denní dávky až 1 800 mg abakaviru. Při podávání doporučených dávek nebyly zaznamenány žádné další nežádoucí účinky. Účinky vyšších dávek nejsou známy. Dojde-li k předávkování, je nutné pacienta sledovat se zaměřením na známky toxicity (viz bod 4.8) a v případě potřeby aplikovat standardní podpůrnou léčbu. Není známo, zda lze abakavir odstranit peritoneální dialýzou nebo hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotikum ze skupiny nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, ATC kód: J05AF06.

Mechanismus účinku

Abakavir je inhibitor reverzní transkriptázy (NRTI). Je to antivirotikum se silným selektivním účinkem proti HIV-1 a HIV-2. Intracelulárně je abakavir metabolizován na aktivní karbovir 5'-trifosfát (TP). Studie *in vitro* prokázaly, že mechanismem jeho účinku ve vztahu k HIV je inhibice enzymu HIV reverzní transkriptázy, což je děj, který vede k ukončení řetězce a přerušení cyklu replikace viru. Antivirový účinek abakaviru v buněčné kultuře nebyl antagonizován kombinací s nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI) didanosinem, emtricitabinem, lamivudinem, stavudinem, tenofovirem nebo zidovudinem, s nenukleosidovým inhibitorem reverzní transkriptázy (NNRTI) nevirapinem, nebo s inhibitorem proteázy (PI) amprenavirem.

Rezistence

Rezistence in vitro

In vitro byly vyselektovány izoláty HIV-1 rezistentní vůči abakaviru vyznačující se specifickými genotypovými změnami v oblasti kodonů reverzní transkriptázy (RT) (kodony M184V, K65R, L74V a Y115F). Virová rezistence vůči abakaviru se *in vitro* vyvíjí relativně pomalu, neboť vyžaduje mnohonásobné mutace, aby došlo ke klinicky relevantnímu vzestupu EC₅₀ oproti divokému typu viru.

In vivo rezistence (léčba pacientů dosud neléčených antiretrovirovými)

Izoláty od většiny pacientů s virologickým selháním v režimu obsahujícím abakavir v pivotních klinických studiích prokázaly buď to, že ke změnám výchozích hodnot v souvislosti s NRTI nedošlo (45 %), nebo došlo pouze k selekci M184V nebo M184I (45 %). Celková selekční četnost výskytu M184V nebo M184I byla vysoká (54 %) a méně častá byla selekční četnost L74V (5 %), K65R (1 %) a Y115F (1 %) (viz tabulka). Zahrnutí zidovudinu do režimu snížilo četnosti selekce L74V a K65R v přítomnosti abakaviru (se zidovudinem: 0/40; bez zidovudinu: 15/192, 8 %).

Léčba	Abakavir + Combivir ¹	Abakavir + lamivudin + NNRTI	Abakavir + lamivudin + PI (nebo PI/ritonavir)	Celkově
Počet jednotlivců	282	1 094	909	2 285
Počet virologických selhání	43	90	158	291
Počet genotypů dostávajících léčbu	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 je fixní kombinací lamivudinu a zidovudinu.
2. Zahrnuta 3 nevrologická selhání a 4 nepotvrzená virologická selhání.
3. Počet jednotlivců s ≥ 1 mutací thymidinového analogu (TAM).

TAM mohou být selektovány, když jsou thymidinové analogy spojovány s abakavirem. V jedné metaanalýze šesti klinických studií se TAM neobjevily v režimu obsahujícím abakavir bez zidovudinu (0/127), ale objevily se v režimu obsahujícím abakavir a thymidinový analog zidovudin (22/86, 26 %).

Rezistence in vivo (lčba pacientů již lčených antiretroviroviky)

Klinicky signifikantní snížení citlivosti na abakavir bylo prokázáno u klinických izolátů od pacientů s nekontrolovanou virovou replikací, kteří byli předtím lčeni jinými nukleosidovými inhibitory a jsou na ně rezistentní. Metaanalýza pěti klinických studií, kde byl abakavir přidán pro intenzivnější lčbu u 166 jednotlivců, 123 (74 %) mělo M184V/I, 50 (30 %) mělo T215Y/F, 45 (27 %) mělo M41L, 30 (18 %) mělo K70R a 25 (15 %) mělo D67N. K65R se nevyskytl a L74V a Y115F byly méně časté ($\leq 3\%$). Logistické regresní modelování předpovědní hodnoty pro genotyp (modifikováno pro výchozí plazmatické hladiny HIV-1 RNA [vRNA], počet buněk CD4+, počet a trvání dřívějších antiretrovirových terapií) prokázalo, že výskyt 3 nebo více mutací souvisejících s rezistencí k NRTI souvisel se snížením odpovědi ve 4. týdnu ($p = 0,015$) nebo 4 nebo více mutacemi v mediánu 24. týdne ($p \leq 0,012$). Navíc, 69. inzerční komplex nebo Q151M mutace, obvykle nalezené v kombinaci s A62V, V75I, F77L a F116Y, zapříčiňují vysoký stupeň rezistence vůči abakaviru.

Výchozí mutace reverzní transkriptázy	4. týden (n = 166)		
	n	medián změn vRNA (log ₁₀ c/ml)	procenta s < 400 kopiemi/ml vRNA
žádné	15	-0,96	40 %
samotné M184V	75	-0,74	64 %
kterákoliv mutace NRTI	82	-0,72	65 %
kterékoliv dvě mutace související s NRTI	22	-0,82	32 %
kterékoliv tři mutace související s NRTI	19	-0,30	5 %
kterékoliv čtyři nebo více mutací souvisejících s NRTI	28	-0,07	11 %

Fenotypová rezistence a zkřížená rezistence

Podmínkou fenotypové rezistence vůči abakaviru je výskyt M184V spolu s alespoň jednou mutací selektovanou abakavirem, nebo M184V s mnohočetnými TAM. Fenotypová zkřížená rezistence vůči jiným NRTI pouze s mutací M184V nebo pouze s mutací M184I je omezená. Zidovudin, didanosin, stavudin a tenofovir si proti takovým variantám HIV-1 zachovávají své antiretrovirové účinky. Přítomnost M184V s K65R vede ke zkřížené rezistenci mezi abakavirem, tenofovirem, didanosinem a lamivudinem, a M184V s L74V vede ke zkřížené rezistenci mezi abakavirem, didanosinem a lamivudinem. Přítomnost M184V s Y115F vede ke zkřížené rezistenci mezi abakavirem a lamivudinem. Aby bylo podávání abakaviru účelné, je vhodné se při jeho podávání řídit v současnosti doporučenými algoritmy rezistence.

Zkřížená rezistence mezi abakavirem a antiretroviroviky jiných tříd, jako např. inhibitory proteáz (PI) nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) je nepravděpodobná.

Klinická účinnost a bezpečnost

Přínos podávání přípravku Ziagen je hlavně založený na výsledcích studií u pacientů doposud nelčených antiretroviroviky užívajících dávkovací režim 300 mg přípravku Ziagen dvakrát denně v kombinaci se zidovudinem a lamivudinem.

Dávkovací režim dvakrát denně (300 mg):

- *Terapie dospělých pacientů, kteří dosud nebyli lčeni*

U dospělých pacientů lčených abakavirem v kombinaci s lamivudinem a zidovudinem je podíl pacientů s nedetekovatelnou virovou zátěží (< 400 kopií/ml) a odpovídajícím vzestupem počtu lymfocytů CD4 přibližně 70 % (při analýze „intention to treat“, tj. všech randomizovaných subjektů, po 48 týdnech).

Jedna randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná klinická studie na dospělých porovnávala kombinaci abakaviru, lamivudinu a zidovudinu s kombinací indinaviru, lamivudinu a zidovudinu. Z důvodu vysokého podílu pacientů předčasně ukončivších účast ve studii (do 48. týdne přestalo randomizovaně přidělenou farmakoterapii užívat 42 % pacientů) nelze určit definitivní závěr stran ekvivalence obou terapeutických režimů ke 48. týdnu. Třebaže mezi režimy obsahujícími abakavir a indinavir byl pozorován podobný protivirový efekt, pokud jde o podíl pacientů s nedetekovatelnou virovou zátěží [≤ 400 kopií/ml; při analýze „intention to treat“ (ITT) (tj. analýza všech randomizovaných subjektů) 47 % pacientů přidělených k léčbě kombinací obsahující abakavir oproti 49 % pacientů přidělených k léčbě kombinací obsahující indinavir; při analýze „as treated“ (AT) (tj. analýze skutečně odléčených subjektů) 86 % pacientů léčených kombinací obsahující abakaviru oproti 94 % pacientů léčených kombinací obsahující indinavir], výsledky favorizovaly kombinaci s indinavirem, obzvláště v subpopulaci pacientů s vysokou virovou zátěží (s výchozí hodnotou $> 100\,000$ kopií/ml; při analýze ITT 46 % pacientů přidělených k léčbě kombinací obsahující abakavir oproti 55 % pacientů přidělených k léčbě kombinací obsahující indinavir; při analýze AT 84 % pacientů léčených kombinací obsahující abakavir oproti 93 % pacientů léčených kombinací obsahující indinavir).

V multicentrické dvojitě zaslepené kontrolované studii (CNA30024) s 654 HIV infikovanými pacienty doposud neléčenými antiretrovirovými léky byli tito randomizováni k podání buď 300 mg abakaviru dvakrát denně nebo 300 mg zidovudinu dvakrát denně obojí v kombinaci s lamivudinem 150 mg dvakrát denně a 600 mg efavirenzu jednou denně. Dvojitě zaslepená studie trvala alespoň 48 týdnů. Při analýze „intent-to-treat“ (ITT) 70 % pacientů ve skupině užívající abakavir ve srovnání s 69 % pacientů ze skupiny užívající zidovudin dosáhlo virologické odpovědi plazmatické HIV-1 RNA ≤ 50 kopií/ml v 48. týdnu (stupeň předpokládané léčebné odlišnosti: 0,8; 95% CI – 6,3; 7,9). Při analýze „as treated“ (AT) byl rozdíl mezi oběma větvemi studie více patrný [88 % u pacientů ve skupině užívající abakavir ve srovnání s 95 % u pacientů ve skupině užívající zidovudin (stupeň předpokládané léčebné odlišnosti: -6,8; 95% CI – 11,8; -1,7)]. Avšak obě analýzy byly srovnatelné se závěry noninferiority mezi oběma léčebnými větvemi studie.

ACTG5095 byla randomizována (1:1:1) dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie u 1 147 HIV infikovaných dospělých pacientů dosud neléčených antivirovou léčbou srovnávající 3 režimy: zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), abakavir (ABC), efavirenz (EFV) proti ZDV/3TC/EFV proti ZDV/3TC/ABC. Po střední době sledování trvající 32 týdnů trojkombinační léčba třemi nukleosidy ZDV/3TC/ABC prokázala, že je virologicky slabší než zbývající 2 režimy bez ohledu na úvodní hodnoty virologické nálože ($<$ nebo $> 100\,000$ kopií/ml) s 26 % jedinců ve skupině ZDV/3TC/ABC, 16 % jedinců ve skupině ZDV/3TC/EFV a 13 % ve skupině se 4 přípravky klasifikovanými jako virologické selhání (HIV RNA > 200 kopií/ml). Ve 48. týdnu byl poměr jednotlivců s HIV RNA < 50 kopií/ml 63 % u ZDV/3TC/ABC, 80 % u ZDV/3TC/EFV a 86 % u ZDV/3TC/ABC/EFV. Výbor monitorující bezpečnost studie ukončil léčbu ZDV/3TC/ABC v tomto období pro vyšší poměr pacientů s virologickým selháním. Zbývající skupiny pokračovaly jako zaslepené. Po 144týdenní střední době sledování bylo 25 % jednotlivců ve skupině léčené ZDV/3TC/ABC/EFV a 26 % ve skupině léčené ZDV/3TC/EFV považováno za virologické selhání. V udaném čase nebyl statisticky významný rozdíl v době k prvnímu virologickému selhání ($p = 0,73$, log-rank test) mezi oběma skupinami. V této studii nevedlo přidání ABC k ZDV/3TC/EFV k významnému zlepšení účinnosti.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virologické selhání	32 týdnů	26 %	16 %	13 %
(HIV RNA > 200 kopií/ml)	144 týdnů	-	26 %	25 %
Virologický úspěch (48 týdnů HIV RNA < 50 kopií/ml)		63 %	80 %	86 %

- *Terapie dříve léčených dospělých pacientů*

U pacientů s dosavadní středně velkou expozicí antiretrovirotikům vedlo přidání abakaviru ke kombinované antiretrovirové farmakoterapii k mírnému snížení virové zátěže (po 16 týdnech průměrná změna 0,44 log₁₀ kopií/ml).

U pacientů po intenzivní předchozí terapii nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI) je účinnost abakaviru velmi nízká. Stupeň přínosu abakaviru jako součásti nového kombinovaného režimu závisí na povaze a trvání předchozí terapie, která mohla selektovat varianty HIV-1 se zkříženou rezistencí vůči abakaviru.

Dávkovací režim jednou denně (600 mg):

- *Terapie dospělých dosud neléčených pacientů*

Jednodenní dávkovací režim podávaný 48 týdnů je podpořen v multicentrické dvojitě zaslepené kontrolované studii (CNA30021) s 770 HIV infikovanými dospělými doposud neléčenými antiretrovirotiky. Toto byli primárně asymptomatictí HIV infikovaní pacienti - Centre for Disease Control and Prevention (CDC) stupně A. Pacienti byli randomizováni k podání buď abakaviru 600 mg jednou denně nebo 300 mg dvakrát denně v kombinaci s efavirenzem a lamivudinem podávanými jednou denně. Stejný (noninferitní) klinický úspěch (stupeň předpokládané léčebné odlišnosti -1,7; 95% CI -8,4; 4,9) byl pozorován u obou režimů. Z těchto výsledků může být udělán závěr s 95% spolehlivostí, že skutečný rozdíl není větší než 8,4 % ve prospěch dávkování dvakrát denně. Tento možný rozdíl je dostatečně malý, aby vedl k celkovému závěru, že abakavir v dávkovacím režimu jednou denně není horší než abakavir v dávkovacím režimu dvakrát denně.

U obou skupin, a to s dávkovacím režimem jednou denně nebo dvakrát denně, byl podobně nízký (10 % a 8 %) celkový výskyt virologického selhání (virová nálož > 50 kopií/ml). U malého vzorku pro genotypovou analýzu byl přítomen trend vyššího výskytu mutací spojených s nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy u jednodenního dávkovacího režimu oproti dvoudennímu dávkovacímu režimu abakaviru. Vzhledem k limitovaným údajům odvozeným z této studie nelze dojít k jednoznačným závěrům. Dlouhodobě získané údaje s abakavirem podávaným v jednodenním dávkovacím režimu (delším než 48 týdnů) jsou v současné době limitované.

- *Terapie dříve léčených dospělých pacientů*

Ve studii CAL30001 u 182 pacientů dříve léčených a s virologickým selháním byli pacienti randomizováni podáním buď fixní kombinaci abakaviru/lamivudinu (FDC) jednou denně nebo 300 mg abakaviru dvakrát denně spolu s 300 mg lamivudinu jednou denně, v obou případech v kombinaci s tenofoviem a inhibitory proteázy (PI) nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) po dobu 48 týdnů. Předběžná data v 24. týdnu signalizují, že skupina léčená FDC neměla horší výsledky oproti skupině s abakavirem podávaným dvakrát denně, pokud šlo o supresi viru měřenou podle průměrné plochy pod křivkou minus výchozí hodnota (AAUCMB, -1,6 versus -1,87; 95% CI -0,06; 0,37) plazmatické HIV-1 RNA. Proporce s HIV-1 RNA < 50 kopií/ml (56 % versus 47 %) a < 400 kopií/ml (65 % versus 63 %) byly též stejné v obou skupinách. Avšak, jelikož ve studii byli zahrnuti pouze pacienti se střední zkušeností a s nevyvážeností virové nálože spolu s přerušením léčby mezi větvemi studie, by měly být výsledky interpretovány s opatrností.

Ve studii ESS30008 bylo 260 pacientů dříve léčených s virologickou supresí v režimu obsahujícím 300 mg abakaviru a 150 mg lamivudinu, oba podávané dvakrát denně, a inhibitory proteázy nebo nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy randomizováno k pokračování v tomto režimu nebo ke změně režimu na abakavir/lamivudin FDC spolu s inhibitory proteázy nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy po 48. týdnu. Výsledky signalizují, že skupina léčená FDC byla spojována se stejným výsledkem (noninferitní) ve srovnání se skupinou s abakavirem a lamivudinem, podle proporce subjektů s HIV-1 RNA < 50 kopií/ml (90 % a 85 %, 95% CI -2,7; 13,5).

Další informace:

Bezpečnost a účinnost použití přípravku Ziagen v různých kombinovaných režimech s více léčivými přípravky (zejména v kombinaci s nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy) ještě nejsou úplně zhodnoceny.

Abakavir proniká do mozkomíšního moku (viz bod 5.2) a bylo prokázáno, že snižuje hladiny HIV-1 RNA v mozkomíšním moku. Při podávání pacientům s komplexem demence u AIDS ale nebyly pozorovány žádné účinky na neuropsychologické činnosti.

Pediatrická populace:

Randomizované srovnání režimu zahrnujícího dávkování abakaviru a lamivudinu jednou denně proti dávkování dvakrát denně bylo provedeno v rámci randomizované multicentrické kontrolované studie pediatrických pacientů infikovaných HIV. 1 206 pediatrických pacientů ve věku 3 měsíce až 17 let zahrnutých do studie ARROW (COL105677) dostávalo dávku na základě tělesné hmotnosti podle doporučení Světové zdravotnické organizace (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Po 36 týdnech léčby zahrnující abakavir a lamivudin dvakrát denně bylo 669 příslušných pacientů randomizováno tak, aby pokračovali buď v dávkování dvakrát denně nebo byli převedeni na dávkování abakaviru a lamivudinu jednou denně po dobu nejméně 96 týdnů. Poznámka: Údaje pro děti mladší než jeden rok nebyly z této studie dostupné. Výsledky jsou shrnuty v tabulce níže.

Virologická odpověď založená na hladině RNA HIV-1 v plazmě nižší než 80 kopií/ml ve 48. týdnu a v 96. týdnu u lamivudinu + abakaviru jednou denně vs. dvakrát denně v randomizované studii ARROW (observační analýza)

	Dvakrát denně N (%)	Jednou denně N (%)
Týden 0 (po ≥ 36 týdnech léčby)		
HIV-1 RNA v plazmě < 80 kopií/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Rozdíl v riziku (jednou denně – dvakrát denně)	-4,8 % (95% CI -11,5 % až +1,9 %), p = 0,16	
48. týden		
HIV-1 RNA v plazmě < 80 kopií/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Rozdíl v riziku (jednou denně – dvakrát denně)	-1,6 % (95% CI -8,4 % až +5,2 %), p = 0,65	
96. týden		
HIV-1 RNA v plazmě < 80 kopií/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Rozdíl v riziku (jednou denně – dvakrát denně)	-2,3% (95% CI -9,3 % až +4,7 %), p = 0,52	

Bylo prokázáno, že skupina s dávkováním abakaviru a lamivudinu jednou denně je non-inferioritní ke skupině s dávkováním dvakrát denně podle předem specifikovaného non-inferioritního kritéria 12 % pro primární výstup, tj. < 80 kopií/ml ve 48. týdnu i v 96. týdnu (sekundární výstup) i ve všech ostatních testovaných parametrech (< 200 kopií/ml, < 400 kopií/ml, < 1 000 kopií/ml), které všechny spadaly pod tato non-inferioritní kritéria. Analýza podskupin testování heterogenity u dávkování jednou denně vs. dvakrát denně neprokázala žádný významný vliv pohlaví, věku nebo virové nálože při randomizaci. Závěry podpořily non-inferioritu bez ohledu na metodu analýzy.

V separátní studii srovnávající nezaslepenou kombinaci NRTI (buď se zaslepeným nebo nezaslepeným nelfinavirem) u dětí měl ve 48. týdnu větší podíl pacientů léčených abakavirem a lamivudinem (71 %) nebo abakavirem a zidovudinem (60 %) HIV-1 RNA ≤ 400 kopií/ml ve srovnání s pacienty léčenými lamivudinem a zidovudinem (47 %) (p = 0,09, ITT analýza). Podobně

větší podíl dětí léčených kombinacemi obsahujícími abakavir měl ve 48. týdnu HIV-1 RNA ≤ 50 kopií/ml (53 %, 42 %, resp. 28 %, $p = 0,07$).

Ve farmakokinetické studii (PENTA 15) přešli 4 virologicky kontrolovaní pacienti mladší než 12 měsíců z abakaviru a lamivudinu v perorálním roztoku dvakrát denně na dávkování jednou denně. Tři pacienti měli ve 48. týdnu nedetekovatelnou virovou nálož a jeden měl hladinu HIV-RNA v plazmě 900 kopií/ml. U těchto pacientů nebyly pozorovány žádné bezpečnostní problémy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Abakavir je po perorálním podání rychle a dobře absorbován. Absolutní biologická dostupnost perorálně podaného abakaviru je u dospělých kolem 83 %. Průměrná doba dosažení maximálních sérových koncentrací (t_{max}) abakaviru po perorálním podání je u lékové formy tablet kolem 1,5 hodiny a u lékové formy roztoku kolem 1 hodiny.

Při terapeutické dávce, dávka 300 mg dvakrát denně, činila v ustáleném stavu průměrná hodnota (CV) sérové koncentrace C_{max} a C_{min} abakaviru přibližně 3,0 $\mu\text{g/ml}$ (30 %) a 0,01 $\mu\text{g.h/ml}$ (99 %). Průměrná hodnota (CV) AUC v dávkovacím intervalu 12 hodin byla 6,02 $\mu\text{g.h/ml}$ (29 %), odpovídající denní hodnotě AUC přibližně 12,0 $\mu\text{g.h/ml}$. Hodnota C_{max} po aplikaci perorálního roztoku je mírně vyšší než po aplikaci tablet. Po dávce 600 mg abakaviru průměrná (CV) C_{max} abakaviru byla přibližně 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28 %) a průměrná hodnota (CV) AUC_{∞} byla 11,95 $\mu\text{g.h/ml}$ (21 %).

Potrava zpomaluje absorpci a snižuje C_{max} , avšak neovlivňuje celkové plazmatické koncentrace (AUC). Ziagen lze proto užívat jak nalačno, tak s jídlem.

Neočekává se, že by podání drcených tablet v malém množství polotuhé stravy nebo tekutiny mělo vliv na farmaceutickou kvalitu přípravku, a proto se při takovém podání neočekává změna klinického účinku. Tento závěr je založen na fyzichemických a farmakokinetických údajích, které předpokládají, že pacient rozdrť a do úst přenese 100 % tablety a že ji ihned spolkne.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem po nitrožilním podání byl kolem 0,8 l/kg, což svědčí o tom, že abakavir volně prostupuje do tělesných tkání.

Studie u pacientů infikovaných HIV prokázaly dobrý průnik abakaviru do mozkomíšního moku (MMM), s poměrem plochy pod křivkou závislosti koncentrace léčiva v MMM na čase (MMM-AUC) k plazmatické AUC mezi 30 a 44 %. Pozorované hodnoty maximálních koncentrací po aplikaci 600 mg abakaviru dvakrát denně jsou devětkrát vyšší než IC_{50} abakaviru 0,08 $\mu\text{g/ml}$ neboli 0,26 μmol .

Studie vazby na plazmatické proteiny *in vitro* svědčí o tom, že abakavir se váže na lidské plazmatické proteiny v terapeutických koncentracích jen v malé až střední míře (~ 49 %). To naznačuje malou pravděpodobnost lékových interakcí způsobených mechanismem vytěsňování z vazby na plazmatické proteiny.

Biotransformace

Abakavir je primárně metabolizován játry, přičemž v nezměněné formě se renálně vylučují méně než 2 % podané dávky. Hlavními biotransformačními cestami jsou metabolizace alkoholdehydrogenázou (za vzniku kyseliny 5'-karboxylové) a glukuronidace (za vzniku 5'-glukuronidu), kterým odpovídá přibližně 66 % podané dávky. Metabolity se vylučují močí.

Eliminace

Průměrný poločas eliminace abakaviru je přibližně 1,5 hodiny. Po opakovaných perorálních dávkách 300 mg abakaviru dvakrát denně nedochází k významné kumulaci léčiva. Abakavir je eliminován hepatální metabolizací a následující primárně renální exkrecí metabolitů. Močí se ve formě metabolitů a intaktního abakaviru vyloučí kolem 83 % podané dávky. Zbytek se vyloučí stolicí.

Intracelulární farmakokinetika

V jedné studii užívalo 20 HIV infikovaných pacientů 300 mg abakaviru dvakrát denně. Před 24hodinovým odběrovým obdobím však užíli pouze jednu 300mg dávku. Průměrný geometrický intracelulární terminální poločas karbovir-TP v rovnovážném stavu byl 20,6 hodin ve srovnání s geometrickým průměrným plazmatickým poločasem abakaviru 2,6 hodin v této studii. Ve zkřížené studii u 27 pacientů infikovaných HIV byly hladiny intracelulárního karboviru-TP vyšší při podávání 600 mg abakaviru jednou denně ($AUC_{24,ss}$ +32 %, $C_{max24,ss}$ +99 % a C_{trough} +18 %) ve srovnání se 300 mg podávanými dvakrát denně. Lze shrnout, že tyto údaje podporují v léčbě HIV infikovaných pacientů podávání 600 mg abakaviru jednou denně. Navíc byla účinnost a bezpečnost abakaviru podávaného jednou denně prokázána v pivotní klinické studii (CNA30021- viz klinické zkušenosti).

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

Abakavir je primárně metabolizován játry. Byly provedeny studie farmakokinetiky abakaviru u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 5-6) při podávání jednorázové dávky 600 mg; medián (rozpětí) hodnoty AUC bylo 24,1 (10,4 až 54,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Výsledky ukázaly, že AUC abakaviru byla průměrně (90% CI) zvýšená 1,89krát (1,32; 2,70) a eliminační poločas 1,58krát (1,22; 2,04). U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater není možné doporučit vhodné snížení dávky pro značné rozdíly expozici abakavirem.

Abakavir se nedoporučuje u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater.

Porucha funkce ledvin

Abakavir je primárně metabolizován játry, přičemž ve formě intaktního léčiva se močí vylučují méně než 2 % podaného množství. Farmakokinetické údaje zjištěné u pacientů s terminálním selháním ledvin jsou podobné jako u pacientů s normální renální funkcí. Renální dysfunkce proto není důvodem pro redukci dávkování. Vzhledem k omezeným zkušenostem by se však Ziagen neměl používat k terapii pacientů s terminálním selháním ledvin.

Pediatriká populace

Podle klinických studií provedených u dětí je abakavir rychle a dobře absorbován z perorálního roztoku a tablet jim podaným. Prokázalo se, že plazmatická expozice abakaviru je při podání stejné dávky totožná u obou lékových forem. Děti dostávající perorální roztok abakaviru podle doporučeného dávkovacího režimu dosahují podobné plazmatické expozice jako dospělí. Děti dostávající perorální tablety podle doporučeného dávkovacího režimu dosahují vyšší plazmatické expozice než děti dostávající perorální roztok, protože při podání tablet jsou podány vyšší dávky v mg/kg.

Neexistují dostatečné bezpečnostní údaje, aby bylo možné doporučit použití přípravku Ziagen u dětí mladších než tři měsíce. Dostupné částečné údaje ukazují, že dávka 2 mg/kg perorálního roztoku u novorozenců mladších než 30 dnů vede ke stejné nebo vyšší AUC ve srovnání s 8 mg/kg perorálního roztoku podanými starším dětem.

Farmakokinetické údaje byly odvozeny ze 3 farmakokinetických studií (PENTA 13, PENTA 15 a ARROW PK substudie) zahrnujících děti mladší než 12 let věku. Údaje jsou uvedeny v tabulce níže.

Souhrn AUC₍₀₋₂₄₎ (µg.h/ml) abakaviru v plazmě v rovnovážném stavu a statistické srovnání dávkování perorálního podávání jednou a dvakrát denně mezi studii

Studie	Věková skupina	Abakavir 16 mg/kg dávkování jednou denně – geometrický průměr (95% CI)	Abakavir 8 mg/kg dávkování dvakrát denně – geometrický průměr (95% CI)	Srovnání jednou denně versus dvakrát denně průměrný podíl GLS (90% CI)
ARROW PK substudie část 1	3 až 12 let (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 let (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 měsíců (N = 18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

Ve studii PENTA 15 jsou střední geometrické průměry AUC₍₀₋₂₄₎ abakaviru v plazmě (95% CI) čtyř jedinců pod 12 měsíců věku, kteří přešli z režimu dvakrát denně na režim jednou denně (viz bod 5.1), 15,9 (8,86; 28,5) µg.h/ml u dávkování jednou denně a 12,7 (6,52; 24,6) µg.h/ml u dávkování dvakrát denně.

Starší pacienti

Farmakokinetika abakaviru u pacientů starších než 65 let nebyla studována.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Abakavir nebyl mutagenní v testech na bakteriích, avšak vykázal mutagenní účinky *in vitro* v testu chromozomových aberací v lidských lymfocytech, v testu myšího lymfomu a také *in vivo* v mikronukleárním testu. Tyto nálezy souhlasí se známými účinky jiných nukleosidových analogů. Výsledky ukazují, že abakavir ve vysokých testovaných koncentracích má jak *in vitro*, tak *in vivo* slabý potenciál k poškození chromozomů.

Studie kancerogenity s perorálně podávaným abakavirem myším a potkanům ukázaly zvýšený výskyt maligních a nonmaligních tumorů. Vyskytly se maligní nádory prepuciálních žláz samečků a prepuciálních žláz samiček v oblasti clitoris, u potkaních samečků ve štítné žláze a u samiček v játrech, močovém měchýři, lymfatických uzlinách a v podkoží.

Většina z těchto nádorů se vyskytla při podávání nejvyšších dávek abakaviru (330 mg/kg/den myším a 600 mg/kg/den potkanům). Výjimkou byl nádor předkožky, který se vyskytl u myši při dávce 110 mg/kg. Systémová expozice beznádorovou hladinou u myši a potkanů byla ekvivalentní trojnásobku a sedminásobku expozice u lidí v průběhu léčby. Zatímco kancerogenní potenciál u lidí není známý, tato data naznačují, že možný klinický přínos u lidí převažuje nad rizikem kancerogenity.

V předklinických toxikologických studiích bylo pozorováno, že podávání abakaviru zvyšuje u potkanů a u opic hmotnost jater. Klinický význam těchto nálezů není znám. V klinických studiích nebyly zjištěny známky toho, že by abakavir byl hepatotoxický. U člověka nebyla pozorována autoindukce metabolismu abakaviru ani indukce metabolismu jiných léčiv biotransformovaných v játrech.

Na myších a potkaních srdcích byla pozorována mírná myokardiální degenerace po podávání přípravku abakavir po dobu dvou let. Systémová expozice byla srovnatelná se sedminásobkem až dvacetičtyřnásobkem předpokládané systémové expozice u lidí. Klinická závažnost tohoto nálezu není vymezena.

V reprodukčních studiích byly pozorovány projevy embryonální a fetální toxicity u potkanů, nikoliv však u králíků. Tyto nálezy zahrnovaly pokles hmotnosti plodu, fetální edém a zvýšený výskyt

malformací kostí, časná nitroděložní úmrtí a předčasné porody. Není možné dělat závěry týkající se teratogenního účinku abakaviru pro jeho embryonální a fetální toxicitu.

Ve studii fertility u potkanů abakavir neovlivnil samčí ani samičí fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

mikrokrytalická celuloza
sodná sůl karboxymethylškrobu
magnesium-stearát
koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva tablety

triacetin
hypromelosa
oxid titaničitý
polysorbát 80
žlutý oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení ve foliových blistrech (polyvinylchlorid/hliník/papír) zabezpečených proti otevření dětmi obsahuje 60 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/99/112/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum registrace: 8. července 1999

Datum posledního prodloužení registrace: 21. března 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ziagen 20 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje 20 mg abakaviru (ve formě abakavir-sulfátu).

Pomocné látky se známým účinkem:

Sorbitol (E 420) 340 mg/ml

Methylparaben (E 218) 1,5 mg/ml

Propylparaben (E 216) 0,18 mg/ml

Propylenglykol (E 1520) 50 mg/ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Perorální roztok je čirý až slabě opalescentní nažloutlý vodný roztok, jeho barva se může časem změnit na hnědou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ziagen je indikován v kombinaci s jinými antiretrovirotiky k terapii infekcí vyvolaných virem lidské imunodeficience (HIV) u dospělých, dospívajících a dětí (viz body 4.4 a 5.1).

Přínos přípravku Ziagen dokazují hlavně výsledky studií s dávkovacím režimem dvakrát denně u dospělých pacientů dosud neléčených antiretrovirotiky v kombinované terapii (viz bod 5.1).

U všech pacientů infikovaných HIV, bez ohledu na rasovou příslušnost, se před zahájením léčby abakavirem má provést screeningové vyšetření na přítomnost alely HLA-B*5701 (viz bod 4.4.). Abakavir nemají užívat pacienti, u kterých je známo, že jsou nositeli alely HLA-B*5701.

4.2 Dávkování a způsob podání

Ziagen mají předepisovat lékaři se zkušenostmi s léčením infekcí HIV.

Ziagen lze užívat s jídlem nebo nalačno.

Ziagen je dostupný také ve formě tablet.

Dospělí, dospívající a děti (s tělesnou hmotností alespoň 25 kg):

Doporučená dávka přípravku Ziagen je 600 mg denně (30 ml). Může se též podávat buď jako 300 mg (15 ml) dvakrát denně nebo jako 600 mg (30 ml) jednou denně (viz body 4.4 a 5.1).

Děti (s tělesnou hmotností nižší než 25 kg):

Děti od jednoho roku věku: Doporučená dávka je 8 mg/kg dvakrát denně nebo 16 mg/kg jednou denně, až do maximální denní dávky 600 mg (30 ml).

Děti od tří měsíců do jednoho roku věku: Doporučená dávka je 8 mg/kg dvakrát denně. Není-li režim dvakrát denně možný, lze zvážit režim jednou denně (16 mg/kg/den). Je nutno vzít v úvahu, že údaje pro režim jednou denně jsou u této populace velmi omezené (viz body 5.1 a 5.2).

Děti mladší než tři měsíce věku: Zkušenosti s podáváním přípravku dětem mladším než tři měsíce jsou omezené (viz bod 5.2).

Pacienti přecházející z dávkování dvakrát denně na dávkování jednou denně mají užít doporučenou dávku pro dávkování jednou denně (jak je popsáno výše) přibližně 12 hodin po poslední dávce dávkování dvakrát denně a poté pokračovat v užívání doporučené dávky jednou denně (jak je popsáno výše) přibližně každých 24 hodin. Při změně zpět na dávkování dvakrát denně mají pacienti užít doporučenou dávku pro dávkování dvakrát denně přibližně 24 hodin po poslední dávce režimu dávkování jednou denně.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin není důvodem pro úpravu dávkování přípravku Ziagen. Přípravek Ziagen se však nedoporučuje podávat pacientům s terminálním selháním ledvin (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Abakavir je primárně metabolizován játry. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 5-6) není možné doporučit vhodnou dávku. O podávání pacientům se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater nejsou dostupné žádné klinické údaje, proto se u těchto pacientů nedoporučuje abakavir podávat, s výjimkou stavů, kde je jeho podání považováno za nezbytné. Jestliže se abakavir podává pacientům s mírnou poruchou funkce jater, pak je nutné tyto pacienty pečlivě sledovat včetně monitorování plazmatické hladiny abakaviru, je-li proveditelné (viz body 4.4 a 5.2).

Starší pacienti

V současnosti nejsou k dispozici farmakokinetické údaje o pacientech starších než 65 let.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na abakavir nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Viz body 4.4 a 4.8.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce (viz též bod 4.8)

Abakavir je spojen s rizikem hypersenzitivních reakcí (HSR) (viz bod 4.8) charakterizovaných horečkou a/nebo vyrážkou s dalšími příznaky ukazujícími na multiorgánové postižení. Některé HSR pozorované u abakaviru byly život ohrožující a ve vzácných případech fatální, pokud nebyly náležitě léčeny.

Riziko HSR způsobených abakavirem se vyskytuje zejména u pacientů, kteří mají pozitivní test na alelu HLA-B*5701. Nicméně u pacientů, kteří tuto alelu nemají, byly HSR na abakavir hlášeny, avšak s nižší frekvencí.

Proto je nutno dodržet následující:

- Před zahájením léčby je nutno vždy dokumentovat stav HLA-B*5701.

- Léčba přípravkem Ziagen se nikdy nesmí zahájit u pacientů s pozitivním stavem HLA-B*5701 ani u pacientů s negativním stavem HLA-B*5701, u nichž bylo podezření na HSR způsobené abakavirem při předchozím léčebném režimu obsahujícím abakavir (např. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- **Léčbu přípravkem Ziagen je nutno okamžitě ukončit** i v nepřítomnosti alely HLA-B*5701, je-li podezření na HSR. Odložení ukončení léčby přípravkem Ziagen po nástupu hypersenzitivity může vést k život ohrožující reakci.
- Po ukončení léčby přípravkem Ziagen z důvodu podezření na HSR se **již nikdy nesmí znovu podat Ziagen ani jiný léčivý přípravek obsahující abakavir** (např. Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- Nové zahájení podávání přípravků obsahujících abakavir po podezření na HSR způsobené abakavirem může vést k okamžitému návratu příznaků během hodin. Tento nový nástup je většinou mnohem závažnější než původní příznaky a může zahrnovat život ohrožující hypotenzi a úmrtí.
- Aby se zabránilo novému zahájení léčby abakavirem, je nutno poučit pacienty, u nichž se objevilo podezření na HSR, aby zlikvidovali všechny zbývající přípravek Ziagen perorální roztok.
- Klinický popis HSR způsobených abakavirem

HSR na abakavir byly dobře charakterizovány během klinických studií i postmarketingového používání. Příznaky se obvykle objevují během prvních šesti týdnů (medián doby do nástupu je 11 dní) po zahájení léčby abakavirem, **tyto reakce se však mohou objevit kdykoli během léčby.**

Téměř všechny HSR na abakavir zahrnují horečku a/nebo vyrážku. Další známky a příznaky, které byly pozorovány jako součást HSR, jsou detailně popsány v bodu 4.8 (Popis vybraných nežádoucích účinků), včetně respiračních a gastrointestinálních příznaků. Důležité je, že tyto příznaky **mohou vést k chybné diagnóze, kdy HSR může být mylně pokládána za respirační onemocnění (pneumonii, bronchitidu, faryngitidu) nebo gastroenteritidu.**

Tyto příznaky spojené s HSR se při pokračující léčbě zhoršují a mohou být život ohrožující. Po zastavení podávání abakaviru tyto příznaky obvykle ustoupí.

Vzácně se u pacientů, kteří přerušili léčbu kvůli jiným příznakům než HSR, po novém zahájení léčby abakavirem během hodin také vyskytly život ohrožující reakce (viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků). Nové zahájení léčby abakavirem u těchto pacientů musí být provedeno v prostředí, kde je okamžitě dostupná lékařská péče.

Mitochondriální dysfunkce po expozici *in utero*

Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci, což je nejvýraznější u stavudinu, didanosinu a zidovudinu. Existují zprávy o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analog nukleosidů; ty se hlavně týkaly léčby s režimy zahrnujícími zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anemie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktatemie, hyperlipazemie). Tyto účinky byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny i některé neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou neurologické poruchy přechodné nebo stálé. Tato zjištění mají být zvážena u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení analogů nukleosidů nebo nukleotidů a které má závažné klinické nálezy neznámé etiologie, zvláště neurologické. Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení užívat antiretrovirovou léčbu u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Pankreatitida

Byl hlášen výskyt pankreatitidy, avšak příčinný vztah s léčbou abakavirem je nejistý.

Trojkombinační nukleosidová léčba

U pacientů s vysokou hodnotou virové zátěže (> 100 000 kopií/ml) vyžaduje volba trojkombinace abakaviru, lamivudinu a zidovudinu zvláštní odůvodnění (viz bod 5.1).

Když byl abakavir kombinován s tenofovir-disoproxyl-fumarátem a lamivudinem v dávkovacím režimu jednou denně, byl hlášen vysoký stupeň virologického selhání a vývoj rezistence v časně fázi.

Porucha funkce jater

U pacientů s významnou jaterní poruchou nebyly bezpečnost a účinnost přípravku Ziagen zkoumány. Ziagen se nedoporučuje u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti s již dříve existujícími jaterními poruchami, včetně chronické aktivní hepatitidy, mají v průběhu kombinované antiretrovirové léčby zvýšenou frekvenci výskytu poruch funkce jater, a měli by proto být podle standardních požadavků pravidelně sledováni. Je-li prokázáno zhoršování jaterního onemocnění, musí být zvažováno přerušování nebo zastavení léčby.

Pacienti současně infikovaní virem chronické hepatitidy B nebo C

Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C léčení kombinovanými antiretrovirovými mají zvýšené riziko výskytu těžkých a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků. V případě současné antivirové léčby hepatitidy B nebo C si, prosím, přečtěte také příslušné informace o těchto léčivých přípravcích.

Porucha funkce ledvin

Ziagen se nemá podávat pacientům s terminálním selháním ledvin (viz bod 5.2).

Pomocné látky

Perorální roztok Ziagen obsahuje 340 mg sorbitolu v 1 ml. Při užívání podle doporučeného dávkování obsahuje jedna 15ml dávka přibližně 5 g sorbitolu. Pacienti se vzácnou hereditární intolerancí fruktózy nemají užívat tento léčivý přípravek. Sorbitol může způsobit mírné projímavé účinky. Kalorická hodnota sorbitolu je 2,6 kcal/g.

Perorální roztok Ziagen rovněž obsahuje methylparaben a propylparaben, které mohou způsobit alergickou reakci.

Perorální roztok Ziagen obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Perorální roztok Ziagen obsahuje 50 mg propylenglykolu v 1 ml. Při užívání podle doporučeného dávkování obsahuje jedna 15ml dávka přibližně 750 mg propylenglykolu.

- Současné podávání s jakýmkoli substrátem alkoholdehydrogenázy, jako je ethanol, může vyvolat nežádoucí účinky u dětí mladších 5 let.
- I když nebylo prokázáno, že propylenglykol způsobuje reprodukční nebo vývojovou toxicitu u zvířat nebo lidí, může se dostat do plodu a byl nalezen v mléce. V důsledku toho má být podávání propylenglykolu těhotným nebo kojícím pacientkám posuzováno individuálně.
- U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater se vyžaduje klinické sledování, protože byly hlášeny různé nežádoucí účinky připisované propylenglykolu, jako jsou např. renální dysfunkce (akutní tubulární nekróza), akutní selhání ledvin a jaterní dysfunkce.

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (*combination antiretroviral therapy, CART*) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis carinii*. Jakékoli příznaky zánětu by měly být vyhodnoceny a v případě potřeby by měla být zahájena příslušná léčba. V souvislosti s imunitní reaktivací byly hlášeny také autoimunitní poruchy (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do jejich výskytu je však více variabilní, tyto poruchy se mohou objevit až po mnoha měsících od zahájení léčby.

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Oportunní infekce

I při užívání přípravku Ziagen nebo jakéhokoli jiného antiretrovirovika se mohou vyvinout oportunní infekce a jiné komplikace infekce HIV. Pacienti proto musejí zůstat pod pečlivým klinickým dohledem lékařů, kteří mají zkušenosti s léčbou nemocí spojených s infekcí HIV.

Kardiovaskulární příhody

Ačkoli jsou dostupné údaje z klinických a observačních studií s abakavirem nekonzistentní, několik studií naznačuje zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod (zejména infarktu myokardu) u pacientů léčených abakavirem. Proto je při předepisování přípravku Ziagen nutno učinit opatření s cílem minimalizovat všechny modifikovatelné rizikové faktory (např. kouření, hypertenze a hyperlipidemie).

Při léčbě pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem navíc mají být zváženy alternativní možnosti léčby k režimu s abakavirem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Abakavir má nízký potenciál k lékovým interakcím zprostředkovaným cytochromem P450. Studie *in vitro* prokázaly, že abakavir má potenciál inhibovat cytochrom P450 1A1 (CYP1A1). Cytochrom P450 nemá v metabolismu abakaviru hlavní úlohu a abakavir vykazuje omezený potenciál k inhibici metabolismu zprostředkovaného enzymem CYP3A4. *In vitro* bylo také prokázáno, že abakavir v klinicky relevantních koncentracích neinhubuje izoenzymy CYP2C9 ani CYP2D6. V klinických studiích nebyla pozorována indukce hepatálního metabolismu. Potenciál k lékovým interakcím s antiretrovirovými inhibitory proteáz a s jinými léčivými metabolizovanými hlavními enzymy

cytochromu P450 je tedy malý. Klinické studie prokázaly, že neexistují klinicky významné interakce mezi abakavirem, zidovudinem a lamivudinem.

Silné induktory enzymů, jako je rifampicin, fenobarbital a fenytoin, mohou prostřednictvím svého působení na glukuronyltransferázy mírně snižovat plazmatické koncentrace abakaviru.

Ethanol: Metabolismus abakaviru se mění v přítomnosti ethanolu, která vede ke zvýšení AUC abakaviru asi o 41 %. Tyto nálezy se nepovažují za klinicky významné. Abakavir neovlivňuje metabolismus ethanolu.

Methadon: Ve farmakokinetické studii bylo při podávání abakaviru v dávce 600 mg dvakrát denně současně s methadonem pozorováno 35% snížení C_{max} abakaviru a jednohodinové prodloužení jeho t_{max} , přičemž však AUC zůstala nezměněna. Tyto změny ve farmakokinetice abakaviru se nepovažují za klinicky významné. V této studii abakavir zvýšil průměrnou systémovou clearance methadonu o 22 %, nelze tudíž vyloučit indukci enzymů biotransformujících léčiva. U pacientů léčených methadonem a abakavirem by měl být sledován výskyt abstinenčních příznaků, protože je v ojedinělých případech nutná úprava dávky methadonu.

Retinoidy: Retinoidní sloučeniny jsou eliminovány alkoholdehydrogenázou. Interakce s abakavirem je možná, avšak nebyla studována.

Riocigvát: *In vitro* inhibuje abakavir CYP1A1. Souběžné podání jednorázové dávky riocigvátu (0,5 mg) pacientům s HIV, kteří dostávali kombinaci abakaviru/dolutegraviru/lamivudinu (600 mg/50 mg/300 mg jednou denně) vedlo k přibližně trojnásobně vyšší AUC_(0-∞) riocigvátu ve srovnání s historickou AUC_(0-∞) riocigvátu hlášenou u zdravých pacientů. Může být nutné snížit dávku riocigvátu. Doporučení pro dávkování naleznete v informaci o preskripci riocigvátu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Obecně, pokud se rozhoduje o použití antiretrovirotik k léčbě infekce HIV u těhotných žen a následně o snížení rizika vertikálního přenosu HIV na novorozence, je nutno vzít v úvahu jak údaje od zvířat, tak i klinickou zkušenost u těhotných žen.

Studie na zvířatech ukázaly toxicitu na vyvíjející se embryo a plod u potkanů, nikoli však u králíků (viz bod 5.3). Ve zvířecích modelech se abakavir ukázal jako kancerogenní (viz bod 5.3). Klinická relevance těchto údajů pro člověka není známa. U člověka byl zjištěn transplacentární průnik abakaviru a/nebo jeho metabolitů.

U těhotných žen naznačuje více než 800 výstupů po expozici v prvním trimestru a více než 1 000 výstupů po expozici ve druhém a třetím trimestru, že abakavir nemá ani malformační ani fetoneonatalní účinek. Riziko malformací je podle těchto údajů u člověka nepravděpodobné.

Mitochondriální dysfunkce

In vitro a *in vivo* se ukázalo, že nukleosidové a nukleotidové analogy způsobují různé stupně poškození mitochondrií. Byly hlášeny případy mitochondriální dysfunkce u HIV-negativních kojenců vystavených *in utero* a/nebo postnatálně nukleosidovým analogům (viz bod 4.4).

Kojení

Abakavir a jeho metabolity jsou vylučovány do mléka potkaních samic. Abakavir se vylučuje také do mateřského mléka. Údaje o bezpečnosti aplikace abakaviru u dětí mladších než tři měsíce nejsou k dispozici. Aby se zamezilo přenosu viru HIV, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

Studie u zvířat ukázaly, že abakavir nemá na fertilitu žádný vliv (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie, které by zkoumaly ovlivnění způsobilosti k řízení vozidel nebo k obsluze strojů, nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

U mnoha nežádoucích účinků není jasné, zda souvisejí s přípravkem Ziagen nebo se širokou paletou léčiv používaných v léčbě onemocnění HIV, nebo zda jsou důsledkem základního onemocnění.

Mnoho nežádoucích účinků uvedených v tabulce níže se vyskytuje často u pacientů s hypersenzitivitou k abakaviru (nauzea, zvracení, průjem, horečka, letargie, vyrážka). Proto je u pacientů s těmito příznaky nutno podrobně hodnotit přítomnost hypersenzitivní reakce (viz bod 4.4). Velmi vzácně byly hlášeny případy erythema multiforme, Stevens-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy, při kterých nemohla být vyloučena hypersenzitivita k abakaviru. V těchto případech je nutno podávání přípravků obsahujících abakavir trvale ukončit.

Mnoho z těchto nežádoucích účinků se nevztahuje k léčbě. Následující výčet je užíván ke klasifikaci nežádoucích účinků: velmi časté ($> 1/10$), časté ($> 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($> 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($> 1/100\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($> 1/10\ 000$).

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: anorexie

Velmi vzácné: laktátová acidóza

Poruchy nervového systému

Časté: bolest hlavy

Gastrointestinální poruchy

Časté: nauzea, zvracení, průjem

Vzácné: pankreatitida

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: kopřivka (bez systémových příznaků)

Velmi vzácné: erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: horečka, letargie, únava

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivita na abakavir

Známky a příznaky této HSR jsou uvedeny níže. Byly zjištěny buď v klinických studiích nebo po uvedení na trh. Příznaky hlášené u alespoň 10 % pacientů s hypersenzitivní reakcí jsou uvedeny tučně.

Téměř u všech pacientů s vývojem hypersenzitivní reakce se objeví horečka a/nebo vyrážka (obvykle makulopapulární nebo urtikariální) jako součást syndromu, vyskytly se však i reakce bez vyrážky nebo horečky. Další klíčové příznaky zahrnují gastrointestinální, respirační nebo celkové příznaky, jako je letargie a malátnost.

<i>Kůže</i>	Vyrážka (obvykle makulopapulární nebo urtikariální)
<i>Gastrointestinální ústrojí</i>	Nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha , ulcerace v ústech
<i>Respirační ústrojí</i>	Dyspnoe, kašel , bolest v krku, syndrom respirační tísně (šoková plíce) u dospělých, respirační selhání
<i>Varia</i>	Horečka, letargie, malátnost , otoky, lymfadenopatie, hypotenze, konjunktivitida, anafylaxe
<i>Neurologické/psychiatrické</i>	Bolest hlavy , parestezie
<i>Hematologické</i>	Lymfopenie
<i>Játra/slinivka břišní</i>	Zvýšené hodnoty funkčních jaterních testů , hepatitida, selhání jater
<i>Muskuloskeletální</i>	Myalgie , vzácně myolýza, artralgie, zvýšení kreatinfosfokinázy
<i>Urologické</i>	Zvýšení kreatininu, selhání ledvin

Příznaky spojené s touto HSR se zhoršují s pokračující léčbou a mohou být život ohrožující, ve vzácných případech byly i fatální.

Nové zahájení podávání abakaviru po HSR na abakavir vede k okamžitému návratu příznaků během hodin. Tato rekurence HSR je obvykle mnohem závažnější než původní výskyt a může zahrnovat život ohrožující hypotenzi a úmrtí. Podobné reakce se občas vyskytly i po novém zahájení podávání abakaviru u pacientů, kteří měli před ukončením podávání abakaviru pouze jeden z klíčových příznaků hypersenzitivity (viz výše); při velmi vzácných příležitostech byly pozorovány u pacientů, kteří obnovili léčbu bez jakýchkoli předchozích příznaků (tj. pacientů dosud považovaných za tolerující abakavir).

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. V souvislosti s imunitní reaktivací byly hlášeny také autoimunitní poruchy (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do jejich výskytu je však více variabilní, mohou se objevit až po mnoha měsících od zahájení léčby (viz bod 4.4).

Osteonekróza

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici CART. Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Změny v laboratorních vyšetřeních

V kontrolovaných klinických studiích nebyly laboratorní odchylky vztažené k léčbě přípravkem Ziagen vzácné, ale bez pozorovatelných rozdílů mezi pacienty léčenými přípravkem Ziagen a kontrolními skupinami.

Pediatrická populace

Do studie ARROW (COL105677) bylo zařazeno 1 206 pediatrických pacientů infikovaných HIV ve věku 3 měsíce až 17 let, z nichž 669 dostávalo abakavir a lamivudin buď jednou nebo dvakrát denně (viz bod 5.1). Ve srovnání s dospělými nebyly u pediatrických pacientů s dávkováním jednou denně nebo dvakrát denně identifikovány žádné další bezpečnostní signály.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

V klinických studiích byly pacientům podány jednotlivé dávky až 1 200 mg a denní dávky až 1 800 mg abakaviru. Při podávání doporučených dávek nebyly zaznamenány žádné další nežádoucí účinky. Účinky vyšších dávek nejsou známy. Dojde-li k předávkování, je nutné pacienta sledovat se zaměřením na známky toxicity (viz bod 4.8) a v případě potřeby aplikovat standardní podpůrnou léčbu. Není známo, zda lze abakavir odstranit peritoneální dialýzou nebo hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotikum ze skupiny nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy, ATC kód: J05AF06.

Mechanismus účinku

Abakavir je inhibitor reverzní transkriptázy (NRTI). Je to antivirotikum se silným selektivním účinkem proti HIV-1 a HIV-2. Intracelulárně je abakavir metabolizován na aktivní karbovir 5'-trifosfát (TP). Studie *in vitro* prokázaly, že mechanismem jeho účinku ve vztahu k HIV je inhibice enzymu HIV reverzní transkriptázy, což je děj, který vede k ukončení řetězce a přerušení cyklu replikace viru. Antivirový účinek abakaviru v buněčné kultuře nebyl antagonizován kombinací s nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI) didanosinem, emtricitabinem, lamivudinem, stavudinem, tenofovirem nebo zidovudinem, s nenukleosidovým inhibitorem reverzní transkriptázy (NNRTI) nevirapinem, nebo s inhibitorem proteázy (PI) amprenavirem.

Rezistence

Rezistence in vitro: *In vitro* byly vyselektovány izoláty HIV-1 rezistentní vůči abakaviru vyznačující se specifickými genotypovými změnami v oblasti kodonů reverzní transkriptázy (RT) (kodony M184V, K65R, L74V a Y115F). Virová rezistence vůči abakaviru se *in vitro* vyvíjí relativně pomalu, neboť vyžaduje mnohonásobné mutace, aby došlo ke klinicky relevantnímu vzestupu EC₅₀ oproti divokému typu viru.

In vivo rezistence (léčba pacientů dosud neléčených antiretrovirovými): Izoláty od většiny pacientů s virologickým selháním v režimu obsahujícím abakavir v pivotních klinických studiích prokázaly buď to, že ke změnám výchozích hodnot v souvislosti s NRTI nedošlo (45 %), nebo došlo pouze k selekci M184V nebo M184I (45 %). Celková selekční četnost výskytu M184V nebo M184I byla vysoká (54 %) a méně častá byla selekční četnost L74V (5 %), K65R (1 %) a Y115F (1 %) (viz tabulka). Zahrnutí zidovudinu do režimu snížilo četnosti selekce L74V a K65R v přítomnosti abakaviru (se zidovudinem: 0/40; bez zidovudinu: 15/192, 8 %).

Léčba	Abakavir + Combivir ¹	Abakavir + lamivudin + NNRTI	Abakavir + lamivudin + PI (nebo PI/ritonavir)	Celkově
Počet jednotlivců	282	1 094	909	2 285
Počet virologických selhání	43	90	158	291
Počet genotypů dostávajících léčbu	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 je fixní kombinací lamivudinu a zidovudinu.
2. Zahrnuta 3 nevírologická selhání a 4 nepotvrzená virologická selhání.
3. Počet jednotlivců s ≥ 1 mutací thymidinového analogu (TAM).

TAM mohou být selektovány, když jsou thymidinové analogy spojovány s abakavirem. V jedné metaanalýze šesti klinických studií se TAM neobjevily v režimu obsahujícím abakavir bez zidovudinu (0/127), ale objevily se v režimu obsahujícím abakavir a thymidinový analog zidovudin (22/86, 26 %).

Rezistence in vivo (léčba pacientů již léčených antiretrovirovými): Klinicky signifikantní snížení citlivosti na abakavir bylo prokázáno u klinických izolátů od pacientů s nekontrolovanou virovou replikací, kteří byli předtím léčeni jinými nukleosidovými inhibitory a jsou na ně rezistentní. Metaanalýza pěti klinických studií, kde byl abakavir přidán pro intenzivnější léčbu u 166 jednotlivců, 123 (74 %) mělo M184V/I, 50 (30 %) mělo T215Y/F, 45 (27 %) mělo M41L, 30 (18 %) mělo K70R a 25 (15 %) mělo D67N. K65R se nevyskytl a L74V a Y115F byly méně časté (≤ 3 %). Logistické regresní modelování předpovědní hodnoty pro genotyp (modifikováno pro výchozí plazmatické hladiny HIV-1 RNA [vRNA], počet buněk CD4⁺, počet a trvání dřívějších antiretrovirových terapií) prokázalo, že výskyt 3 nebo více mutací souvisejících s rezistencí k NRTI souvisel se snížením odpovědi ve 4. týdnu ($p = 0,015$) nebo 4 nebo více mutacemi v mediánu 24. týdne ($p \leq 0,012$). Navíc, 69. inzerční komplex nebo Q151M mutace, obvykle nalezené v kombinaci s A62V, V75I, F77L a F116Y, zapříčiňují vysoký stupeň rezistence vůči abakaviru.

Výchozí mutace reverzní transkriptázy	4. týden (n = 166)		
	n	medián změn vRNA (log ₁₀ c/ml)	procenta s < 400 kopiemi/ml vRNA
žádné	15	-0,96	40 %
samotné M184V	75	-0,74	64 %
kterákoliv mutace NRTI	82	-0,72	65 %
kterékoliv dvě mutace související s NRTI	22	-0,82	32 %
kterékoliv tři mutace související s NRTI	19	-0,30	5 %
kterékoliv čtyři nebo více mutací souvisejících s NRTI	28	-0,07	11 %

Fenotypová rezistence a zkřížená rezistence: Podmínkou fenotypové rezistence vůči abakaviru je výskyt M184V spolu s alespoň jednou mutací selektovanou abakavirem, nebo M184V s mnohočetnými TAM. Fenotypová zkřížená rezistence vůči jiným NRTI pouze s mutací M184V nebo pouze s mutací M184I je omezená. Zidovudin, didanosin, stavudin a tenofovir si proti takovým

variantám HIV-1 zachovávají své antiretroviróvé účinky. Přítomnost M184V s K65R vede ke zkřížené rezistenci mezi abakavirem, tenofoviem, didanosinem a lamivudinem, a M184V s L74V vede ke zkřížené rezistenci mezi abakavirem, didanosinem a lamivudinem. Přítomnost M184V s Y115F vede ke zkřížené rezistenci mezi abakavirem a lamivudinem. Aby bylo podávání abakaviru účelné, je vhodné se při jeho podávání řídit v současnosti doporučenými algoritmy rezistence.

Zkřížená rezistence mezi abakavirem a antiretrovirovými jiných tříd, jako např. inhibitory proteáz (PI) nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) je nepravděpodobná.

Klinická účinnost a bezpečnost

Přínos podávání přípravku Ziagen je hlavně založený na výsledcích studií u pacientů doposud neléčených antiretrovirovými užívajících dávkovací režim 300 mg přípravku Ziagen dvakrát denně v kombinaci se zidovudinem a lamivudinem.

Dávkovací režim dvakrát denně (300 mg):

- *Terapie dospělých pacientů, kteří dosud nebyli léčeni*

U dospělých pacientů léčených abakavirem v kombinaci s lamivudinem a zidovudinem je podíl pacientů s nedetekovatelnou virovou zátěží (< 400 kopií/ml) a odpovídajícím vzestupem počtu lymfocytů CD4 přibližně 70 % (při analýze „intention to treat“, tj. všech randomizovaných subjektů, po 48 týdnech).

Jedna randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná klinická studie na dospělých porovnávala kombinaci abakaviru, lamivudinu a zidovudinu s kombinací indinaviru, lamivudinu a zidovudinu. Z důvodu vysokého podílu pacientů předčasně ukončivších účast ve studii (do 48. týdne přestalo randomizovaně přidělenou farmakoterapii užívat 42 % pacientů) nelze určit definitivní závěr stran ekvivalence obou terapeutických režimů ke 48. týdnu. Třebaže mezi režimy obsahujícími abakavir a indinavir byl pozorován podobný protivirový efekt, pokud jde o podíl pacientů s nedetekovatelnou virovou zátěží [\leq 400 kopií/ml; při analýze „intention to treat“ (ITT) (tj. analýza všech randomizovaných subjektů) 47 % pacientů přidělených k léčbě kombinací obsahující abakavir oproti 49 % pacientů přidělených k léčbě kombinací obsahující indinavir; při analýze „as treated“ (AT) (tj. analýze skutečně odléčených subjektů) 86 % pacientů léčených kombinací obsahující abakaviru oproti 94 % pacientů léčených kombinací obsahující indinavir], výsledky favorizovaly kombinaci s indinavirem, obzvláště v subpopulaci pacientů s vysokou virovou zátěží (s výchozí hodnotou > 100 000 kopií/ml; při analýze ITT 46 % pacientů přidělených k léčbě kombinací obsahující abakavir oproti 55 % pacientů přidělených k léčbě kombinací obsahující indinavir; při analýze AT 84 % pacientů léčených kombinací obsahující abakavir oproti 93 % pacientů léčených kombinací obsahující indinavir).

V multicentrické dvojitě zaslepené kontrolované studii (CNA30024) s 654 HIV infikovanými pacienty doposud neléčenými antiretrovirovými byli tyto randomizováni k podání buď 300 mg abakaviru dvakrát denně nebo 300 mg zidovudinu dvakrát denně obojí v kombinaci s lamivudinem 150 mg dvakrát denně a 600 mg efavirenzu jednou denně. Dvojitě zaslepená studie trvala alespoň 48 týdnů. Při analýze „intent-to-treat“ (ITT) 70 % pacientů ve skupině užívající abakavir ve srovnání s 69 % pacientů ze skupiny užívající zidovudin dosáhlo virologické odpovědi plazmatické HIV-1 RNA \leq 50 kopií/ml v 48. týdnu (stupeň předpokládané léčebné odlišnosti: 0,8; 95% CI – 6,3; 7,9). Při analýze „as treated“ (AT) byl rozdíl mezi oběma větvemi studie více patrný [88 % u pacientů ve skupině užívající abakavir ve srovnání s 95 % u pacientů ve skupině užívající zidovudin (stupeň předpokládané léčebné odlišnosti: -6,8; 95% CI – 11,8; -1,7)]. Avšak obě analýzy byly srovnatelné se závěry noninferiority mezi oběma léčebnými větvemi studie.

ACTG5095 byla randomizována (1:1:1) dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie u 1 147 HIV infikovaných dospělých pacientů dosud neléčených antivirovou léčbou srovnávající 3 režimy: zidovudin (ZDV), lamivudin (3TC), abakavir (ABC), efavirenz (EFV) proti ZDV/3TC/EFV proti ZDV/3TC/ABC. Po střední době sledování trvající 32 týdnů trojkombinační léčba třemi nukleosidy

ZDV/3TC/ABC prokázala, že je virologicky slabší než zbývající 2 režimy bez ohledu na úvodní hodnoty virologické nálože (< nebo > 100 000 kopií/ml) s 26 % jedinců ve skupině ZDV/3TC/ABC, 16 % jedinců ve skupině ZDV/3TC/EFV a 13 % ve skupině se 4 přípravky klasifikovanými jako virologické selhání (HIV RNA > 200 kopií/ml). Ve 48. týdnu byl poměr jednotlivců s HIV RNA < 50 kopií/ml 63 % u ZDV/3TC/ABC, 80 % u ZDV/3TC/EFV a 86 % u ZDV/3TC/ABC/EFV. Výbor monitorující bezpečnost studie ukončil léčbu ZDV/3TC/ABC v tomto období pro vyšší poměr pacientů s virologickým selháním. Zbývající skupiny pokračovaly jako zaslepené. Po 144týdenní střední době sledování bylo 25 % jednotlivců ve skupině léčené ZDV/3TC/ABC/EFV a 26 % ve skupině léčené ZDV/3TC/EFV považováno za virologické selhání. V udaném čase nebyl statisticky významný rozdíl v době k prvnímu virologickému selháním (p = 0,73, log-rank test) mezi oběma skupinami. V této studii nevedlo přidání ABC k ZDV/3TC/EFV k významnému zlepšení účinnosti.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Virologické selhání (HIV RNA > 200 kopií/ml)	32 týdnů 144 týdnů	26 % -	16 % 26 %	13 % 25 %
Virologický úspěch (48 týdnů HIV RNA < 50 kopií/ml)		63 %	80 %	86 %

- *Terapie dříve léčených dospělých pacientů*

U pacientů s dosavadní středně velkou expozicí antiretrovirotikům vedlo přidání abakaviru ke kombinované antiretrovirové farmakoterapii k mírnému snížení virové zátěže (po 16 týdnech průměrná změna 0,44 log₁₀ kopií/ml).

U pacientů po intenzivní předchozí terapii nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI) je účinnost abakaviru velmi nízká. Stupeň přínosu abakaviru jako součásti nového kombinovaného režimu závisí na povaze a trvání předchozí terapie, která mohla selektovat varianty HIV-1 se zkříženou rezistencí vůči abakaviru.

Dávkovací režim jednou denně (600 mg):

- *Terapie dospělých dosud neléčených pacientů*

Jednodenní dávkovací režim podávaný 48 týdnů je podpořen v multicentrické dvojité zaslepené kontrolované studii (CNA30021) s 770 HIV infikovanými dospělými doposud neléčenými antiretrovirotiky. Toto byli primárně asymptomatictí HIV infikovaní pacienti - Centre for Disease Control and Prevention (CDC) stupně A. Pacienti byli randomizováni k podání buď abakaviru 600 mg jednou denně nebo 300 mg dvakrát denně v kombinaci s efavirenzem a lamivudinem podávanými jednou denně. Stejný (noninferitní) klinický úspěch (stupeň předpokládané léčebné odlišnosti -1,7; 95% CI -8,4; 4,9) byl pozorován u obou režimů. Z těchto výsledků může být udělán závěr s 95% spolehlivostí, že skutečný rozdíl není větší než 8,4 % ve prospěch dávkování dvakrát denně. Tento možný rozdíl je dostatečně malý, aby vedl k celkovému závěru, že abakavir v dávkovacím režimu jednou denně není horší než abakavir v dávkovacím režimu dvakrát denně.

U obou skupin, a to s dávkovacím režimem jednou denně nebo dvakrát denně, byl podobně nízký (10 % a 8 %) celkový výskyt virologického selhání (virová nálož > 50 kopií/ml). U malého vzorku pro genotypovou analýzu byl přítomen trend vyššího výskytu mutací spojených s nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy u jednodenního dávkovacího režimu oproti dvoudennímu dávkovacímu režimu abakaviru. Vzhledem k limitovaným údajům odvozeným z této studie nelze dojít k jednoznačným závěrům. Dlouhodobě získané údaje s abakavirem podávaným v jednodenním dávkovacím režimu (delším než 48 týdnů) jsou v současné době limitované.

- *Terapie dříve léčených dospělých pacientů*

Ve studii CAL30001 u 182 pacientů dříve léčených a s virologickým selháním byli pacienti randomizováni podáním buď fixní kombinaci abakaviru/lamivudinu (FDC) jednou denně nebo 300 mg abakaviru dvakrát denně spolu s 300 mg lamivudinu jednou denně, v obou případech v kombinaci s tenofovirem a inhibitory proteázy (PI) nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) po dobu 48 týdnů. Předběžná data v 24. týdnu signalizují, že skupina léčená FDC neměla horší výsledky oproti skupině s abakavirem podávaným dvakrát denně, pokud šlo o supresi viru měřenou podle průměrné plochy pod křivkou minus výchozí hodnota (AAUCMB, -1,6 versus -1,87; 95% CI -0,06; 0,37) plazmatické HIV-1 RNA. Proporce s HIV-1 RNA < 50 kopií/ml (56 % versus 47 %) a < 400 kopií/ml (65 % versus 63 %) byly též stejné v obou skupinách. Avšak, jelikož ve studii byli zahrnuti pouze pacienti se střední zkušeností a s nevyvážeností virové nálože spolu s přerušením léčby mezi větvemi studie, by měly být výsledky interpretovány s opatrností.

Ve studii ESS30008 bylo 260 pacientů dříve léčených s virologickou supresí v režimu obsahujícím 300 mg abakaviru a 150 mg lamivudinu, oba podávané dvakrát denně, a inhibitory proteázy nebo nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy randomizováno k pokračování v tomto režimu nebo ke změně režimu na abakavir/lamivudin FDC spolu s inhibitory proteázy nebo nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy po 48. týdnu. Výsledky signalizují, že skupina léčená FDC byla spojována se stejným výsledkem (noninferiority) ve srovnání se skupinou s abakavirem a lamivudinem, podle proporce subjektů s HIV-1 RNA < 50 kopií/ml (90 % a 85 %, 95% CI -2,7; 13,5).

Další informace:

Bezpečnost a účinnost použití přípravku Ziagen v různých kombinovaných režimech s více léčivými přípravky (zejména v kombinaci s nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy) ještě nejsou úplně zhodnoceny.

Abakavir proniká do mozkomíšního moku (viz bod 5.2) a bylo prokázáno, že snižuje hladiny HIV-1 RNA v mozkomíšním moku. Při podávání pacientům s komplexem demence u AIDS ale nebyly pozorovány žádné účinky na neuropsychologické činnosti.

Pediatrická populace:

Randomizované srovnání režimu zahrnujícího dávkování abakaviru a lamivudinu jednou denně proti dávkování dvakrát denně bylo provedeno v rámci randomizované multicentrické kontrolované studie pediatrických pacientů infikovaných HIV. 1 206 pediatrických pacientů ve věku 3 měsíce až 17 let zahrnutých do studie ARROW (COL105677) dostávalo dávku na základě tělesné hmotnosti podle doporučení Světové zdravotnické organizace (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Po 36 týdnech léčby zahrnující abakavir a lamivudin dvakrát denně bylo 669 příslušných pacientů randomizováno tak, aby pokračovali buď v dávkování dvakrát denně nebo byli převedeni na dávkování abakaviru a lamivudinu jednou denně po dobu nejméně 96 týdnů. Poznámka: Údaje pro děti mladší než jeden rok nebyly z této studie dostupné. Výsledky jsou shrnuty v tabulce níže.

Virologická odpověď založená na hladině RNA HIV-1 v plazmě nižší než 80 kopií/ml ve 48. týdnu a v 96. týdnu u lamivudinu + abakaviru jednou denně vs. dvakrát denně v randomizované studii ARROW (observační analýza)

	Dvakrát denně N (%)	Jednou denně N (%)
Týden 0 (po ≥ 36 týdnech léčby)		
HIV-1 RNA v plazmě < 80 kopií/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Rozdíl v riziku (jednou denně – dvakrát denně)	-4,8 % (95% CI -11,5 % až +1,9 %), p = 0,16	

48. týden		
HIV-1 RNA v plazmě < 80 kopií/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Rozdíl v riziku (jednou denně – dvakrát denně)	-1,6 % (95% CI -8,4 % až +5,2 %), p = 0,65	
96. týden		
HIV-1 RNA v plazmě < 80 kopií/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Rozdíl v riziku (jednou denně – dvakrát denně)	-2,3% (95% CI -9,3 % až +4,7 %), p = 0,52	

Bylo prokázáno, že skupina s dávkováním abakaviru a lamivudinu jednou denně je non-inferioritní ke skupině s dávkováním dvakrát denně podle předem specifikovaného non-inferioritního kritéria 12 % pro primární výstup, tj. < 80 kopií/ml ve 48. týdnu i v 96. týdnu (sekundární výstup) i ve všech ostatních testovaných parametrech (< 200 kopií/ml, < 400 kopií/ml, < 1 000 kopií/ml), které všechny spadaly pod tato non-inferioritní kritéria. Analýza podskupin testování heterogenity u dávkování jednou denně vs. dvakrát denně neprokázala žádný významný vliv pohlaví, věku nebo virové nálože při randomizaci. Závěry podpořily non-inferioritu bez ohledu na metodu analýzy.

V separátní studii srovnávající nezaslepenou kombinaci NRTI (buď se zaslepeným nebo nezaslepeným nelfinavirem) u dětí měl ve 48. týdnu větší podíl pacientů léčených abakavirem a lamivudinem (71 %) nebo abakavirem a zidovudinem (60 %) HIV-1 RNA \leq 400 kopií/ml ve srovnání s pacienty léčenými lamivudinem a zidovudinem (47 %) (p = 0,09, ITT analýza). Podobně větší podíl dětí léčených kombinacemi obsahujícími abakavir měl ve 48. týdnu HIV-1 RNA \leq 50 kopií/ml (53 %, 42 %, resp. 28 %, p = 0,07).

Ve farmakokinetické studii (PENTA 15) přešli 4 virologicky kontrolovaní pacienti mladší než 12 měsíců z abakaviru a lamivudinu v perorálním roztoku dvakrát denně na dávkování jednou denně. Tři pacienti měli ve 48. týdnu nedetekovatelnou virovou nálož a jeden měl hladinu HIV-RNA v plazmě 900 kopií/ml. U těchto pacientů nebyly pozorovány žádné bezpečnostní problémy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Abakavir je po perorálním podání rychle a dobře absorbován. Absolutní biologická dostupnost perorálně podaného abakaviru je u dospělých kolem 83 %. Průměrná doba dosažení maximálních sérových koncentrací (t_{max}) abakaviru po perorálním podání je u lékové formy tablet kolem 1,5 hodiny a u lékové formy roztoku kolem 1 hodiny.

Při terapeutické dávce, dávka 300 mg dvakrát denně, činila v ustáleném stavu průměrná hodnota (CV) sérové koncentrace C_{max} a C_{min} abakaviru přibližně 3,0 $\mu\text{g/ml}$ (30 %) a 0,01 $\mu\text{g.h/ml}$ (99 %). Průměrná hodnota (CV) AUC v dávkovacím intervalu 12 hodin byla 6,02 $\mu\text{g.h/ml}$ (29 %), odpovídající denní hodnotě AUC přibližně 12,0 $\mu\text{g.h/ml}$. Hodnota C_{max} po aplikaci perorálního roztoku je mírně vyšší než po aplikaci tablet. Po dávce 600 mg abakaviru průměrná (CV) C_{max} abakaviru byla přibližně 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28 %) a průměrná hodnota (CV) AUC_{∞} byla 11,95 $\mu\text{g.h/ml}$ (21 %).

Potrava zpomaluje absorpci a snižuje C_{max} , avšak neovlivňuje celkové plazmatické koncentrace (AUC). Ziagen lze proto užívat jak nalačno, tak s jídlem.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem po nitrožilním podání byl kolem 0,8 l/kg, což svědčí o tom, že abakavir volně prostupuje do tělesných tkání.

Studie u pacientů infikovaných HIV prokázaly dobrý průnik abakaviru do mozkomíšního moku (MMM), s poměrem plochy pod křivkou závislosti koncentrace léčiva v MMM na čase (MMM-AUC)

k plazmatické AUC mezi 30 a 44 %. Pozorované hodnoty maximálních koncentrací po aplikaci 600 mg abakaviru dvakrát denně jsou devětkrát vyšší než IC_{50} abakaviru 0,08 $\mu\text{g/ml}$ neboli 0,26 μmol .

Studie vazby na plazmatické proteiny *in vitro* svědčí o tom, že abakavir se váže na lidské plazmatické proteiny v terapeutických koncentracích jen v malé až střední míře (~ 49 %). To naznačuje malou pravděpodobnost lékových interakcí způsobených mechanismem vytěšňování z vazby na plazmatické proteiny.

Biotransformace

Abakavir je primárně metabolizován játry, přičemž v nezměněné formě se renálně vylučují méně než 2 % podané dávky. Hlavními biotransformačními cestami jsou metabolizace alkoholdehydrogenázou (za vzniku kyseliny 5'-karboxylové) a glukuronidace (za vzniku 5'-glukuronidu), kterým odpovídá přibližně 66 % podané dávky. Metabolity se vylučují močí.

Eliminace

Průměrný poločas eliminace abakaviru je přibližně 1,5 hodiny. Po opakovaných perorálních dávkách 300 mg abakaviru dvakrát denně nedochází k významné kumulaci léčiva. Abakavir je eliminován hepatální metabolizací a následující primárně renální exkrecí metabolitů. Močí se ve formě metabolitů a intaktního abakaviru vyloučí kolem 83 % podané dávky. Zbytek se vyloučí stolicí.

Intracelulární farmakokinetika

V jedné studii užívalo 20 HIV infikovaných pacientů 300 mg abakaviru dvakrát denně. Před 24hodinovým odběrovým obdobím však užili pouze jednu 300mg dávku. Průměrný geometrický intracelulární terminální poločas karbovir-TP v rovnovážném stavu byl 20,6 hodin ve srovnání s geometrickým průměrným plazmatickým poločasem abakaviru 2,6 hodin v této studii. Ve zkřížené studii u 27 pacientů infikovaných HIV byly hladiny intracelulárního karboviru-TP vyšší při podávání 600 mg abakaviru jednou denně ($AUC_{24,ss}$ +32 %, $C_{max24,ss}$ +99 % a C_{trough} +18 %) ve srovnání se 300 mg podávanými dvakrát denně. Lze shrnout, že tyto údaje podporují v léčbě HIV infikovaných pacientů podávání 600 mg abakaviru jednou denně. Navíc byla účinnost a bezpečnost abakaviru podávaného jednou denně prokázána v pivotní klinické studii (CNA30021- viz klinické zkušenosti).

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

Abakavir je primárně metabolizován játry. Byly provedeny studie farmakokinetiky abakaviru u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 5-6) při podávání jednorázové dávky 600 mg; medián (rozpětí) hodnoty AUC bylo 24,1 (10,4 až 54,8) $\mu\text{g.h/ml}$. Výsledky ukázaly, že AUC abakaviru byla průměrně (90% CI) zvýšená 1,89krát (1,32; 2,70) a eliminační poločas 1,58krát (1,22; 2,04). U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater není možné doporučit vhodné snížení dávky pro značné rozdíly expozici abakavirem.

Abakavir se nedoporučuje u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater.

Porucha funkce ledvin

Abakavir je primárně metabolizován játry, přičemž ve formě intaktního léčiva se močí vylučují méně než 2 % podaného množství. Farmakokinetické údaje zjištěné u pacientů s terminálním selháním ledvin jsou podobné jako u pacientů s normální renální funkcí. Renální dysfunkce proto není důvodem pro redukci dávkování. Vzhledem k omezeným zkušenostem by se však Ziagen neměl používat k terapii pacientů s terminálním selháním ledvin.

Pediatrická populace

Podle klinických studií provedených u dětí je abakavir rychle a dobře absorbován z perorálního roztoku a tablet jim podaným. Prokázalo se, že plazmatická expozice abakaviru je při podání stejné dávky totožná u obou lékových forem. Děti dostávající perorální roztok abakaviru podle doporučeného dávkovacího režimu dosahují podobné plazmatické expozice jako dospělí. Děti

dostávající perorální tablety podle doporučeného dávkovacího režimu dosahují vyšší plazmatické expozice než děti dostávající perorální roztok, protože při podání tablet jsou podány vyšší dávky v mg/kg.

Neexistují dostatečné bezpečnostní údaje, aby bylo možné doporučit použití přípravku Ziagen u dětí mladších než tři měsíce. Dostupné částečné údaje ukazují, že dávka 2 mg/kg perorálního roztoku u novorozenců mladších než 30 dnů vede ke stejné nebo vyšší AUC ve srovnání s 8 mg/kg perorálního roztoku podanými starším dětem.

Farmakokinetické údaje byly odvozeny ze 3 farmakokinetických studií (PENTA 13, PENTA 15 a ARROW PK substudie) zahrnujících děti mladší než 12 let věku. Údaje jsou uvedeny v tabulce níže.

Souhrn AUC₍₀₋₂₄₎ (µg.h/ml) abakaviru v plazmě v rovnovážném stavu a statistické srovnání dávkování perorálního podávání jednou a dvakrát denně mezi studii

Studie	Věková skupina	Abakavir 16 mg/kg dávkování jednou denně – geometrický průměr (95% CI)	Abakavir 8 mg/kg dávkování dvakrát denně – geometrický průměr (95% CI)	Srovnání jednou denně versus dvakrát denně – průměrný podíl GLS (90% CI)
ARROW PK substudie část 1	3 až 12 let (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 let (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 měsíců (N = 18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

Ve studii PENTA 15 jsou střední geometrické průměry AUC₍₀₋₂₄₎ abakaviru v plazmě (95% CI) čtyř jedinců pod 12 měsíců věku, kteří přešli z režimu dvakrát denně na režim jednou denně (viz bod 5.1), 15,9 (8,86; 28,5) µg.h/ml u dávkování jednou denně a 12,7 (6,52; 24,6) µg.h/ml u dávkování dvakrát denně.

Starší pacienti

Farmakokinetika abakaviru u pacientů starších než 65 let nebyla studována.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Abakavir nebyl mutagenní v testech na bakteriích, avšak vykázal mutagenní účinky *in vitro* v testu chromozomových aberací v lidských lymfocytech, v testu myšího lymfomu a také *in vivo* v mikronukleárním testu. Tyto nálezy souhlasí se známými účinky jiných nukleosidových analogů. Výsledky ukazují, že abakavir ve vysokých testovaných koncentracích má jak *in vitro*, tak *in vivo* slabý potenciál k poškození chromozomů.

Studie kancerogenity s perorálně podávaným abakavirem myším a potkanům ukázaly zvýšený výskyt maligních a nonmaligních tumorů. Vyskytly se maligní nádory prepuciálních žláz sameček a prepuciálních žláz samiček v oblasti clitoris, u potkaních sameček ve štítné žláze a u samiček v játrech, močovém měchýři, lymfatických uzlinách a v podkoží.

Většina z těchto nádorů se vyskytla při podávání nejvyšších dávek abakaviru (330 mg/kg/den myším a 600 mg/kg/den potkanům). Výjimkou byl nádor předkožky, který se vyskytl u myši při dávce 110 mg/kg. Systémová expozice beznádorovou hladinou u myši a potkanů byla ekvivalentní trojnásobku a sedminásobku expozice u lidí v průběhu léčby. Zatímco kancerogenní potenciál u lidí není známý, tato data naznačují, že možný klinický přínos u lidí převažuje nad rizikem kancerogenity.

V předklinických toxikologických studiích bylo pozorováno, že podávání abakaviru zvyšuje u potkanů a u opic hmotnost jater. Klinický význam těchto nálezů není znám. V klinických studiích nebyly zjištěny známky toho, že by abakavir byl hepatotoxický. U člověka nebyla pozorována autoindukce metabolismu abakaviru ani indukce metabolismu jiných léčiv biotransformovaných v játrech.

Na myších a potkaních srdcích byla pozorována mírná myokardiální degenerace po podávání přípravku abakavir po dobu dvou let. Systémová expozice byla srovnatelná se sedminásobkem až dvacetičtyřnásobkem předpokládané systémové expozice u lidí. Klinická závažnost tohoto nálezu není vymezena.

V reprodukčních studiích byly pozorovány projevy embryonální a fetální toxicity u potkanů, nikoliv však u králíků. Tyto nálezy zahrnovaly pokles hmotnosti plodu, fetální edém a zvýšený výskyt malformací kostí, časná nitroděložní úmrtí a předčasné porody. Není možné dělat závěry týkající se teratogenního účinku abakaviru pro jeho embryonální a fetální toxicitu.

Ve studii fertility u potkanů abakavir neovlivnil samčí ani samičí fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tekutý krystalizující sorbitol 70% (E 420)
Dihydrát sodné soli sacharinu
Dihydrát natrium-citrátu
Kyselina citronová
Methylparaben (E 218)
Propylparaben (E 216)
Propylenglykol (E 1520)
Maltodextrin
Kyselina mléčná
Triacetin
Umělé jahodové a banánové aroma
Čištěná voda
Hydroxid sodný a/nebo kyselina chlorovodíková (k úpravě pH).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po prvním otevření balení: 2 měsíce.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ziagen perorální roztok je dodáván v HDPE lahvičce s dětským bezpečnostním uzávěrem, obsahující 240 ml perorálního roztoku.

Součástí balení je rovněž polyethylenový adaptér a perorální dávkovací stříkačka o obsahu 10 ml, která se skládá z polypropylenového těla (s vyznačenou stupnicí v ml) a polyethylenového pístu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Pro přesné odměření předepsané dávky perorálního roztoku je přiložena perorální dávkovací stříkačka a adaptér z umělé hmoty. Adaptér je umístěn na hrdle lahvičky a dávkovací stříkačka se v tomto místě připojuje. Lahvička se otočí dnem vzhůru a odebere se odpovídající objem přípravku.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/99/112/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum registrace: 8. července 1999

Datum posledního prodloužení registrace: 21. března 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Potahované tablety

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
Ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań
Polsko

Perorální roztok

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ SOHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA – TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ziagen 300 mg potahované tablety
abakavir

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 300 mg abakaviru (ve formě abakavir-sulfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 potahovaných tablet, tablety s půlicí rýhou.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Odrhňte přiloženou průkazku pacienta, která obsahuje důležité informace.

UPOZORNĚNÍ! V případě podezření na vznik příznaků reakce přecitlivělosti, IHNED kontaktujte svého lékaře.

“Zde vytáhněte” (s přiloženou průkazkou pacienta)

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/99/112/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ziagen 300 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJĚ UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH

TEXT NA BLISTRU TABLET

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ziagen 300 mg tablety

abakavir

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ViiV Healthcare BV

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

TEXT PRŮKAZKY PACIENTA

1. strana

<p style="text-align: center;">DŮLEŽITÉ - PRŮKAZKA PACIENTA ZIAGEN (abakavir), potahované tablety Mějte tuto průkazku stále u sebe</p>
--

Jelikož Ziagen obsahuje abakavir, může se u některých pacientů vyvinout hypersenzitivní reakce (závažná alergická reakce), která při pokračujícím užívání přípravku Ziagen **může ohrozit život. NEPRODLENĚ ZAVOLEJTE SVÉHO LÉKAŘE** a zeptejte se ho, zda máte přestat užívat Ziagen, pokud by se u Vás:

- 1) objevila kožní vyrážka, **NEBO**
- 2) objevil jeden nebo více příznaků z alespoň **DVOU** následujících skupin:
 - horečka,
 - dušnost (dechové obtíže), bolest v krku nebo kašel,
 - nevolnost nebo zvracení nebo průjem nebo bolest v břiše,
 - silná únava nebo bolestivost nebo celkový pocit nemoci.

Jestliže jste v minulosti přestal(a) užívat přípravek Ziagen z důvodu hypersenzitivní reakce, **NESMÍTE** Ziagen ani žádný jiný léčivý přípravek obsahující léčivou látku abakavir (např. Kivexa, Trizivir nebo Triumeq) **UŽ NIKDY ZNOVU UŽÍT**, protože **během několika hodin** by u Vás mohlo dojít k poklesu krevního tlaku ohrožujícímu život, nebo k úmrtí.

(viz druhá strana)

2. STRANA

Domníváte-li se, že se u Vás rozvíjí hypersenzitivní reakce na přípravek Ziagen, spojte se neprodleně se svým lékařem. Na následujícím řádku vyplňte jméno a telefon svého lékaře.

Lékař:..... Telefon:.....

Není-li lékař k zastížení, musíte si neodkladně vyžádat radu jiného lékaře (např. na pohotovostním oddělení nejbližší nemocnice).

Pro všeobecné informace o přípravku Ziagen kontaktujte firmu GlaxoSmithKline.....Tel:.....
(zde bude uveřejněn název a číslo telefonu místního zastoupení firmy).

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.
Adresa pro zaslání je: Státní ústav pro kontrolu léčiv, odbor farmakovigilance, Šrobárova 48,
Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA – PERORÁLNÍ ROZTOK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ziagen 20 mg/ml perorální roztok
abakavir

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje 20 mg abakaviru (ve formě abakavir-sulfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky mimo jiné: sorbitol (340 mg/ml, E 340), methylparaben (E 218), propylparaben (E 216) a propylenglykol (E 1520). Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

240 ml perorálního roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Odtrhněte přiloženou průkazku pacienta, která obsahuje důležité informace.

UPOZORNĚNÍ! V případě podezření na vznik příznaků reakce přecitlivělosti, **IHNED** kontaktujte svého lékaře.

“Zde vytáhněte” (s přiloženou průkazkou pacienta)

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Perorální roztok zlikvidujte po 2 měsících od prvního otevření.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/99/112/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ziagen 20 mg/ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČKU - PERORÁLNÍ ROZTOK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ziagen 20 mg/ml perorální roztok
abakavir

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje 20 mg abakaviru (ve formě abakavir-sulfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky mimo jiné: sorbitol (340 mg/ml, E 340), methylparaben (E 218), propylparaben (E 216) a propylenglykol (E 1520). Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

240 ml perorálního roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Perorální roztok zlikvidujte po 2 měsících od prvního otevření.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/99/112/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

TEXT PRŮKAZKY PACIENTA

1. strana

<p style="text-align: center;">DŮLEŽITÉ - PRŮKAZKA PACIENTA ZIAGEN (abakavir), perorální roztok Mějte tuto průkazku stále u sebe</p>

Jelikož Ziagen obsahuje abakavir, může se u některých pacientů vyvinout hypersenzitivní reakce (závažná alergická reakce), která při pokračujícím užívání přípravku Ziagen **může ohrozit život. NEPRODLENĚ ZAVOLEJTE SVÉHO LÉKAŘE a zeptejte se ho, zda máte přestat užívat Ziagen**, pokud by se u Vás:

3) objevila kožní vyrážka, NEBO

4) objevil jeden nebo více příznaků z alespoň DVOU následujících skupin:

- horečka,
- dušnost (dechové obtíže), bolest v krku nebo kašel,
- nevolnost nebo zvracení nebo průjem nebo bolest v břiše,
- silná únava nebo bolestivost nebo celkový pocit nemoci.

Jestliže jste v minulosti přestal(a) užívat přípravek Ziagen z důvodu hypersenzitivní reakce, **NESMÍTE** Ziagen ani žádný jiný léčivý přípravek obsahující léčivou látku abakavir (např. Kivexa, Trizivir nebo Triumeq) **UŽ NIKDY ZNOVU UŽÍT**, protože **během několika hodin** by u Vás mohlo dojít k poklesu krevního tlaku ohrožujícímu život, nebo k úmrtí.

(viz druhá strana)

2. STRANA

Domníváte-li se, že se u Vás rozvíjí hypersenzitivní reakce na přípravek Ziagen, spojte se neprodleně se svým lékařem. Na následujícím řádku vyplňte jméno a telefon svého lékaře.

Lékař:..... Telefon:.....

Není-li lékař k zastížení, musíte si neodkladně vyžádat radu jiného lékaře (např. na pohotovostním oddělení nejbližší nemocnice).

Pro všeobecné informace o přípravku Ziagen kontaktujte firmu GlaxoSmithKline.....Tel:.....
(zde bude uveřejněn název a číslo telefonu místního zastoupení firmy).

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.
Adresa pro zasílání je: Státní ústav pro kontrolu léčiv, odbor farmakovigilance, Šrobárova 48,
Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Ziagen 300 mg potahované tablety abakavir

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

DŮLEŽITÉ – hypersenzitivní reakce

Ziagen obsahuje abakavir (což je léčivá látka obsažená také v léčivých přípravcích **Kivexa**, **Triumeq** a **Trizivir**). U některých pacientů, kteří užívají abakavir, se může vyvinout **hypersenzitivní reakce** (závažná alergická reakce), která může ohrozit život, pokud tito pacienti přípravky obsahující abakavir dále užívají.

Je nezbytné, abyste si přečetl(a) informace v odstavci „Hypersenzitivní reakce“ uvedené v bodě 4 této příbalové informace.

Součástí balení přípravku Ziagen je **průkazka pacienta**, která má Vám a lékařům připomínat možnost vzniku hypersenzitivity na abakavir. **Vyjměte tuto průkazku z balení a mějte ji stále při sobě.**

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Ziagen a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Ziagen užívat
3. Jak se Ziagen užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ziagen uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Ziagen a k čemu se používá

Přípravek Ziagen je určený k léčbě infekce virem HIV (virus lidské imunodeficience).

Přípravek Ziagen obsahuje léčivou látku abakavir. Abakavir patří do skupiny antiretrovirů, které se nazývají *inhibitory reverzní transkriptázy ze skupiny nukleosidových analogů* (NRTI).

Přípravek Ziagen nevyлéčí infekci HIV úplně, sníží však množství viru v těle a udržuje ho na nízké úrovni. Rovněž zvyšuje počet buněk CD4 v krvi. Buňky CD4 jsou druhem bílých krvinek, které jsou důležité v boji proti infekci.

Ne všichni pacienti reagují na léčbu přípravkem Ziagen stejným způsobem. Lékař bude sledovat účinnost Vaší léčby.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Ziagen užívat

Neužívejte Ziagen

Jestliže jste **alergický(á)** na abakavir (či na jiné léčivo s obsahem abakaviru, jako jsou např. léčivé přípravky **Trizivir**, **Triumeq** nebo **Kivexa**) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Přečtěte si, prosím, pozorně veškeré informace o hypersenzitivní reakci v bodě 4 příbalové informace.

Porad'te se se svým lékařem, pokud se domníváte, že se Vás to týká.

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Ziagen je zapotřebí

U některých pacientů, kteří užívají přípravek Ziagen k léčbě infekce HIV, je zvýšené riziko vzniku závažných nežádoucích účinků. Je nutné, abyste si byl(a) vědom(a) většího rizika:

- pokud trpíte **středně závažným nebo závažným onemocněním jater**;
- pokud jste někdy měl(a) **onemocnění jater**, včetně hepatitidy typu B nebo C;
- pokud trpíte **výraznou nadváhou** (zvláště pokud jste žena);
- pokud trpíte **závažným onemocněním ledvin**.

Pokud se Vás cokoli z toho týká, porad'te se se svým lékařem. Je možné, že v době užívání přípravku Ziagen bude potřeba provádět častější kontroly Vašeho zdravotního stavu, včetně vyšetření krve. **Pro další informace viz bod 4.**

Hypersenzitivní reakce na abakavir

I u pacientů, kteří nejsou nositeli genu HLA-B*5701, se může vyvinout **hypersenzitivní reakce** (závažná alergická reakce).

Přečtěte si pozorně veškeré informace o hypersenzitivní reakci v bodě 4 této příbalové informace.

Riziko kardiovaskulárních příhod

Nelze vyloučit, že podávání abakaviru může zvýšit riziko výskytu kardiovaskulárních příhod (týkajících se srdce a cév).

Informujte svého lékaře, jestliže máte kardiovaskulární potíže, kouříte nebo trpíte onemocněním, které zvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění, jako je vysoký krevní tlak a diabetes (cukrovka). Užívání přípravku Ziagen nepřerušujte, pokud Vám to lékař nedoporučí.

Sledujte, zda se u Vás při léčbě přípravkem Ziagen neobjeví důležité příznaky

U některých pacientů, kteří užívají léky k léčbě HIV infekce, se mohou rozvinout další onemocnění, která mohou být závažná. Je proto důležité, abyste věděl(a), jakým důležitým známkám onemocnění a příznakům máte během léčby přípravkem Ziagen věnovat pozornost a sledovat, zda se u Vás neobjeví.

Přečtěte si „Další možné nežádoucí účinky kombinované léčby infekce HIV“ v bodě 4 této příbalové informace.

Další léčivé přípravky a Ziagen

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Nezapomeňte informovat svého lékaře nebo lékárníka, pokud během léčby přípravkem Ziagen začnete užívat nějaký další léčivý přípravek.

Některá léčiva mohou ovlivňovat účinky přípravku Ziagen

Patří k nim:

- **fenytoin** pro léčbu **epilepsie**.
Informujte svého lékaře, pokud užíváte fenytoin. Lékař může v tomto případě potřebovat monitorovat Váš zdravotní stav během současné léčby přípravkem Ziagen.
- **methadon** používaný jako **náhražka heroínu**. Jelikož abakavir zvyšuje rychlost, kterou je methadon odstraňován z těla, pacienti užívající methadon budou sledováni pro možný výskyt abstinčních příznaků. Dávku methadonu může být nutné proto upravit.
Informujte svého lékaře, pokud jste léčen(a) methadonem.
- **Riocigvát**, pro léčbu **vysokého krevního tlaku v cévách** (plicních tepnách), které přenášejí krev ze srdce do plic. Váš lékař může dle potřeby snížit Vaši dávku riocigvátu, protože abakavir může zvyšovat hladinu riocigvátu v krvi.

Těhotenství

V průběhu těhotenství se podávání přípravku Ziagen nedoporučuje. Ziagen a podobné léčivé přípravky mohou způsobit nežádoucí účinky u doposud nenarozených dětí. **Pokud jste** v průběhu těhotenství **užívala přípravek Ziagen**, může lékař požadovat v zájmu sledování vývoje dítěte pravidelné krevní a jiné diagnostické testy. U dětí, jejichž matky užívaly v průběhu těhotenství NRTI, převažuje přínos z ochrany proti HIV nad rizikem nežádoucích účinků.

Kojení

U žen infikovaných HIV se kojení **nedoporučuje**, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě. Malé množství složek přípravku Ziagen může také přecházet do mateřského mléka. Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **porad'te se co nejdříve** se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříd'te motorová vozidla a neobsluhujte stroje, dokud se necítíte dobře.

Důležité informace o některých dalších látkách přípravku Ziagen.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Ziagen užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Tablety přípravku Ziagen se polykají celé a zapíjejí se vodou. Tablety lze užívat spolu s jídlem nebo nalačno.

Nejste-li schopen(schopna) tabletu(y) spolknout, můžete ji(je) rozdrtit a přidat k malému množství jídla nebo nápoje. Celou dávku je pak třeba okamžitě spolknout.

Zůstaňte v pravidelném kontaktu se svým lékařem

Přípravek Ziagen pomáhá upravit Váš zdravotní stav. Aby mohl zabránit ve zhoršování nemoci, je třeba ho užívat každý den. I tak se ale u Vás mohou rozvinout další infekce a onemocnění, která souvisejí s infekcí virem HIV.

Je důležité, abyste zůstal(a) v kontaktu se svým lékařem a abyste neukončoval(a) léčbu přípravkem Ziagen dříve, než se poradíte se svým lékařem.

Kolik přípravku se užívá

Dospělí, dospívající a děti s tělesnou hmotností alespoň 25 kg

Obvyklá dávka přípravku Ziagen je 600 mg denně. Dávka může být podána buď jako jedna 300mg tableta dvakrát denně v časovém odstupu přibližně 12 hodin nebo dvě 300mg tablety jednou denně.

Děti od jednoho roku věku a s tělesnou hmotností nižší než 25 kg

Dávka závisí na tělesné hmotnosti dítěte. Doporučenou dávkou je:

- Děti s tělesnou hmotností alespoň 20 kg a nižší než 25 kg: Obvyklá dávka přípravku Ziagen je 450 mg denně. Tu lze podat jako 150 mg (polovinu tablety) ráno a 300 mg (jednu celou tabletu) večer nebo jako 450 mg (jeden a půl tablety) jednou denně, podle rady lékaře.
- Děti s tělesnou hmotností alespoň 14 kg a nižší než 20 kg: Obvyklá dávka přípravku Ziagen je 300 mg denně. Tu lze podat jako 150 mg (polovinu tablety) dvakrát denně nebo jako 300 mg (jednu celou tabletu) jednou denně, podle rady lékaře.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Pro léčbu dětí starších než tři měsíce a s hmotností menší než 14 kg a pacientů, kterým je třeba podávat dávky menší, než je obvyklá dávka, nebo kteří nejsou schopni užívat tablety, je k dispozici léková forma perorálního roztoku (20 mg abakaviru/ml).

Jestliže jste užil(a) více přípravku Ziagen, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) velké množství tohoto léčivého přípravku, informujte o tom svého lékaře nebo lékárníka, nebo se poraďte na pohotovostním oddělení nejbližší nemocnice.

Jestliže jste zapomněl(a) přípravek Ziagen užít

Zapomenete-li si vzít dávku léčiva, vezměte si ji hned, jakmile si vzpomenete. Potom pokračujte v užívání stejně jako předtím. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Je důležité, abyste Ziagen užíval(a) pravidelně, protože jeho nepravidelné užívání může zvýšit pravděpodobnost výskytu hypersenzitivních reakcí.

Jestliže jste přípravek Ziagen přestal(a) užívat

Pokud jste z jakéhokoli důvodu přestal(a) užívat Ziagen a zejména pokud jste tak učinil(a) v domnění, že máte nežádoucí účinky, nebo kvůli nějakému jinému onemocnění:

Poradte se se svým lékařem předtím, než případně začnete přípravek Ziagen znovu užívat. Váš lékař posoudí, zda příznaky mohly souviset s hypersenzitivní reakcí. Pokud lékař usoudí, že nežádoucí účinky mohly s hypersenzitivní reakcí souviset, **sdělí Vám, abyste již nikdy přípravek Ziagen ani jiný přípravek obsahující abakavir** (tzn. např. léčiva s názvem **Triumeq, Trizivir nebo Kivexa**) **neužíval(a)**. Je důležité dodržet toto doporučení lékaře.

Pokud lékař usoudí, že přípravek Ziagen můžete znovu začít užívat, může Vás požádat, abyste první dávky tohoto přípravku užil(a) v místech, kde pro Vás v případě potřeby bude snadno a rychle dostupná lékařská péče.

4. Možné nežádoucí účinky

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při léčení infekce virem HIV nelze vždy říci, zda jsou vzniklé nežádoucí účinky způsobeny přípravkem Ziagen nebo jinými léčivými přípravky, které souběžně užíváte, nebo vlastním onemocněním HIV. **Z tohoto důvodu je velmi důležité, abyste informoval(a) svého lékaře o jakýchkoli změnách svého zdravotního stavu.**

I u pacientů, kteří nemají gen HLA-B*5701, se může vyvinout hypersenzitivní reakce (závažná alergická reakce) popsána v této příbalové informaci pod názvem „Hypersenzitivní reakce“. **Je důležité, abyste si informaci o této závažné reakci přečetl(a) a porozuměl(a) jí.**

Stejně jako nežádoucí účinky přípravku Ziagen shrnuté níže, mohou se v průběhu kombinované léčby infekce virem HIV rozvinout i další zdravotní potíže.

Je důležité, abyste si přečetl(a) další informace v tomto bodě s názvem „Další možné nežádoucí účinky kombinované léčby infekce HIV“.

Hypersenzitivní reakce

Přípravek Ziagen obsahuje abakavir (abakavir je léčivá látka obsažená rovněž v přípravcích **Trizivir, Triumeq a Kivexa**).

Abakavir může způsobit závažnou alergickou reakci zvanou hypersenzitivní reakce.

Tyto hypersenzitivní reakce byly pozorovány častěji u osob užívajících léčivé přípravky obsahující abakavir.

Kdo je náchylnější k rozvoji těchto reakcí?

U kteréhokoli pacienta, který užívá přípravek Ziagen, se může rozvinout hypersenzitivní reakce na abakavir, která může být život ohrožující, pokud se v užívání přípravku Ziagen pokračuje.

Je pravděpodobnější, že se tato reakce vyvine, pokud máte gen **HLA-B*5701** (avšak tato reakce se může objevit, i když tento gen nemáte).

Před zahájením léčby přípravkem Ziagen byste měl(a) být na přítomnost tohoto genu testován(a).

Pokud víte, že tento typ genu máte, informujte o tom svého lékaře dříve, než začnete přípravek Ziagen užívat.

Asi u 3 až 4 osob z každých 100 pacientů léčených abakavirem v klinické studii, kteří neměli gen HLA-B*5701, se hypersenzitivní reakce vyvinula.

Jaké jsou příznaky?

Nejčastějšími příznaky jsou:

- **horečka** (vysoká teplota) a **kožní vyrážka**.

Dalšími častými příznaky jsou:

- pocit na zvracení (nauzea), zvracení, průjem, bolesti břicha a silná únava.

Další příznaky zahrnují:

bolesti kloubů nebo svalů, otok hrdla, dušnost, bolest v krku, kašel, občas bolest hlavy, zánět spojivek (*konjunktivitida*), vředy v ústní dutině, nízký krevní tlak, brnění nebo necitlivost rukou nebo nohou.

Kdy se tyto reakce objeví?

Hypersenzitivní reakce se může vyskytnout kdykoli v průběhu léčby přípravkem Ziagen, obvykle se však objeví v prvních šesti týdnech užívání abakaviru.

Pečujete-li o dítě, které je léčeno přípravkem Ziagen, je důležité, abyste této informaci o hypersenzitivní reakci porozuměl(a). Objeví-li se u Vašeho dítěte níže popisované příznaky, je nezbytné, abyste postupoval(a) podle uvedených instrukcí.

Neprodleně zavolejte svého lékaře, pokud se:

- 1) objevila **kožní vyrážka, NEBO**
- 2) objevil **jeden nebo více příznaků z alespoň DVOU následujících skupin:**
 - horečka,
 - dušnost (dechové obtíže), bolest v krku nebo kašel,
 - nevolnost nebo zvracení, průjem nebo bolesti břicha,
 - silná únava nebo bolestivost nebo celkový pocit nemoci.

Lékař Vám může doporučit, abyste přestal(a) přípravek Ziagen užívat.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Ziagen

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Ziagen z důvodu hypersenzitivní reakce, **NESMÍTE Ziagen ani žádný jiný léčivý přípravek obsahující abakavir (např. Trizivir, Triumeq nebo Kivexa) UŽ NIKDY ZNOVU UŽÍT.** Pokud to uděláte, během hodin by u Vás mohlo dojít k výraznému poklesu krevního tlaku, což by mohlo vést až k úmrtí.

Pokud jste v minulosti z jakéhokoli důvodu přestal(a) užívat přípravek Ziagen - zejména pokud jste tak učinil(a) v domnění, že máte nežádoucí účinky, nebo kvůli nějakému jinému onemocnění:

Poradte se se svým lékařem dříve, než znovu začnete přípravek Ziagen užívat. Lékař zkontroluje, zda Vaše příznaky měly souvislost s hypersenzitivní reakcí. V případě, že lékař zjistí, že příznaky mohly souviset, budete poučen(a), že již **nikdy znovu nesmíte přípravek Ziagen ani žádný jiný přípravek obsahující abakavir (např. Trizivir, Triumeq nebo Kivexa) užít.** Je důležité tuto doporučení dodržovat.

Občas se hypersenzitivní reakce vyvinuly i u osob, které znovu začaly užívat přípravky s obsahem abakaviru, ale před ukončením užívání měly pouze jeden příznak uvedený na průkazce pacienta.

Velmi vzácně se u pacientů, kteří užívali léčivé přípravky obsahující abakavir v minulosti bez jakýchkoli příznaků hypersenzitivity, vyvinula hypersenzitivní reakce, když znovu začali užívat tyto přípravky.

Pokud lékař usoudí, že přípravek Ziagen můžete znovu začít užívat, může Vás požádat, abyste první dávky tohoto přípravku užil(a) v místě, kde bude v případě potřeby snadno a rychle dostupná lékařská péče.

Jste-li na přípravek Ziagen hypersenzitivní, vraťte všechny své nevyužívané tablety přípravku Ziagen. Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Balení přípravku Ziagen obsahuje **průkazku pacienta**, která Vám i zdravotnickým pracovníkům připomene hypersenzitivitu. **Odrhňte tuto průkazku a mějte ji stále u sebe.**

Časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **až 1 osobu z 10:**

- hypersenzitivní reakce;
- pocit na zvracení (*nausea*);
- bolest hlavy;
- zvracení (*vomitus*);
- průjem;
- nechutenství;
- letargie, únava;
- vysoká teplota (horečka);
- kožní vyrážka.

Vzácné nežádoucí účinky

Mohou postihnout **až 1 osobu z 1 000:**

- zánět slinivky břišní (*pankreatitida*).

Velmi vzácné nežádoucí účinky

Mohou postihnout **až 1 osobu z 10 000:**

- kožní vyrážka, která se může projevit výsevem puchýřů a vypadat jako malé terčíky (centrální tmavé skvrny jsou obklopené bledší plochou s tmavým prstencem kolem dokola – tento typ kožní vyrážky se odborně nazývá *erythema multiforme*);
- rozsáhlá kožní vyrážka s puchýři a olupující se kůží, obzvláště v okolí úst, nosu, očí a pohlavních orgánů (*tzv. Stevens-Johnsonův syndrom*) a závažnější forma této kožní vyrážky, při které dochází k olupování kůže na více než 30 % tělesného povrchu (*tzv. toxická epidermální nekrolýza*);
- laktátová acidóza (vzestup kyseliny mléčné v krvi).

Pokud se u Vás objeví některý z výše uvedených příznaků, vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc.

Pokud se u Vás objeví nežádoucí účinky

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, **sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.**

Další možné nežádoucí účinky kombinované léčby infekce HIV

Kombinovaná léčba, jako je např. přípravek Ziagen, může způsobovat další zdravotní potíže, které se mohou objevit v průběhu léčby infekce virem HIV.

Příznaky infekce a zánětu

Staré infekce mohou znovu propuknout

Osoby s pokročilou infekcí virem HIV (AIDS) mají slabý imunitní systém (přirozenou obranyschopnost) a mohou se u nich s větší pravděpodobností vyvinout závažné infekce (oportunní infekce). Pokud tyto pacienti zahájí léčbu, může se stát, že staré skryté infekce znovu vzplanou a projeví se příznaky i objektivními známkami zánětu. Tyto příznaky jsou pravděpodobně způsobeny tím, že se imunitní systém stává silnějším a tělo pak může proti těmto infekcím bojovat. Příznaky obvykle zahrnují **horečku** a něco z dále uvedeného:

- bolest hlavy;
- bolest žaludku;
- dušnost.

Ve vzácných případech, jak imunitní systém posiluje, může také napadnout zdravou tělesnou tkáň (*autoimunitní choroby*). Příznaky autoimunitních chorob se mohou objevit mnoho měsíců poté, co jste začal(a) užívat léčivý přípravek k léčbě infekce HIV. Příznaky mohou zahrnovat:

- palpitace (rychlý nebo nepravidelný tlukot srdce) nebo třes;
- hyperaktivitu (nadměrný neklid a pohyblivost);
- slabost začínající v rukou a nohou a postupující směrem k trupu.

Pokud se u Vás během užívání přípravku Ziagen objeví jakékoli příznaky infekce:

Sdělte to okamžitě svému lékaři. Neužívejte další léky proti infekci dříve, než se poradíte se svým lékařem.

Mohou se u Vás objevit problémy s kostmi

U některých osob, které užívají kombinovanou léčbu infekce virem HIV, se může objevit onemocnění nazývané *osteonekróza*. Při tomto onemocnění části kostní tkáně odumírají z důvodu nedostatku cévního zásobení kostí. S větší pravděpodobností se toto onemocnění objeví u osob:

- pokud užívají kombinovanou léčbu již po delší dobu;
- pokud rovněž užívají protizánětlivé léky nazývané kortikosteroidy;
- pokud konzumují alkohol;
- pokud je jejich imunitní systém velmi slabý;
- pokud mají nadváhu.

Příznaky osteonekrózy jsou:

- ztuhlost kloubů;
- bolesti (zvláště kyčlí, kolen a ramen);
- obtíže s pohybem.

Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků:

Sdělte to svému lékaři.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ziagen uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ziagen obsahuje

Léčivou látkou přípravku Ziagen je abakavir. Jedna potahovaná tableta obsahuje 300 mg abakaviru (ve formě abakavir-sulfátu).

Dalšími složkami tablety přípravku Ziagen jsou mikrokrytalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu, magnesium-stearát a koloidní bezvodý oxid křemičitý. Potahová vrstva tablet obsahuje triacetin, hypromelosu, oxid titaničitý, polysorbát 80 a žlutý oxid železitý.

Jak přípravek Ziagen vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety Ziagen s půlicí rýhou mají tvar tobolky, jsou žluté barvy a na obou stranách jsou označeny potiskem „GX 623“. Dodávají se v baleních s blistry, která obsahují 60 tablet.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

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@viiivhealthcare.com

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele
Ziagen 20 mg/ml perorální roztok
abakavir

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

DŮLEŽITÉ – hypersenzitivní reakce

Ziagen obsahuje abakavir (což je léčivá látka obsažená také v léčivých přípravcích **Kivexa, Triumeq a Trizivir**). U některých pacientů, kteří užívají abakavir, se může vyvinout **hypersenzitivní reakce** (závažná alergická reakce), která může ohrozit život, pokud tito pacienti přípravky obsahující abakavir dále užívají.

Je nezbytné, abyste si přečetl(a) informace v odstavci „Hypersenzitivní reakce“ uvedené v bodě 4 této příbalové informace.

Součástí balení přípravku Ziagen je **průkazka pacienta**, která má Vám a lékařům připomínat možnost vzniku hypersenzitivity na abakavir. **Vyjměte tuto průkazku z balení a mějte ji stále při sobě.**

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Ziagen a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Ziagen užívat
3. Jak se Ziagen užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ziagen uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Ziagen a k čemu se používá

Přípravek Ziagen je určený k léčbě infekce virem HIV (virus lidské imunodeficience).

Přípravek Ziagen obsahuje léčivou látku abakavir. Abakavir patří do skupiny antiretrovirových léků, které se nazývají *inhibitory reverzní transkriptázy ze skupiny nukleosidových analogů* (NRTI).

Přípravek Ziagen nevyлéčí infekci HIV úplně, sníží však množství viru v těle a udržuje ho na nízké úrovni. Rovněž zvyšuje počet buněk CD4 v krvi. Buňky CD4 jsou druhem bílých krvinek, které jsou důležité v boji proti infekci.

Ne všichni pacienti reagují na léčbu přípravkem Ziagen stejným způsobem. Lékař bude sledovat účinnost Vaší léčby.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Ziagen užívat

Neužívejte Ziagen

Jestliže jste **alergický(á)** na abakavir (či na jiné léčivo s obsahem abakaviru, jako jsou např. léčivé přípravky **Trizivir, Triumeq** nebo **Kivexa**) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Přečtěte si, prosím, pozorně veškeré informace o hypersenzitivní reakci v bodě 4 příbalové informace.

Porad'te se se svým lékařem, pokud se domníváte, že se Vás to týká.

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Ziagen je zapotřebí

U některých pacientů, kteří užívají přípravek Ziagen k léčbě infekce HIV, je zvýšené riziko vzniku závažných nežádoucích účinků. Je nutné, abyste si byl(a) vědom(a) většího rizika:

- pokud trpíte **středně závažným nebo závažným onemocněním jater**;
- pokud jste někdy měl(a) **onemocnění jater**, včetně hepatitidy typu B nebo C;
- pokud trpíte **výraznou nadváhou** (zvláště pokud jste žena);
- pokud trpíte **závažným onemocněním ledvin**.

Pokud se Vás cokoli z toho týká, porad'te se se svým lékařem. Je možné, že v době užívání přípravku Ziagen bude potřeba provádět častější kontroly Vašeho zdravotního stavu, včetně vyšetření krve. **Pro další informace viz bod 4.**

Hypersenzitivní reakce na abakavir

I u pacientů, kteří nejsou nositeli genu HLA-B*5701, se může vyvinout **hypersenzitivní reakce** (závažná alergická reakce).

Přečtěte si pozorně veškeré informace o hypersenzitivní reakci v bodě 4 této příbalové informace.

Riziko kardiovaskulárních příhod

Nelze vyloučit, že podávání abakaviru může zvýšit riziko výskytu kardiovaskulárních příhod (týkajících se srdce a cév).

Informujte svého lékaře, jestliže máte kardiovaskulární potíže, kouříte nebo trpíte onemocněním, které zvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění, jako je vysoký krevní tlak a diabetes (cukrovka). Užívání přípravku Ziagen nepřerušujte, pokud Vám to lékař nedoporučí.

Sledujte, zda se u Vás při léčbě přípravkem Ziagen neobjeví důležité příznaky

U některých pacientů, kteří užívají léky k léčbě HIV infekce, se mohou rozvinout další onemocnění, která mohou být závažná. Je proto důležité, abyste věděl(a), jakým důležitým známkám onemocnění a příznakům máte během léčby přípravkem Ziagen věnovat pozornost a sledovat, zda se u Vás neobjeví.

Přečtěte si „Další možné nežádoucí účinky kombinované léčby infekce HIV“ v bodě 4 této příbalové informace.

Další léčivé přípravky a Ziagen

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Nezapomeňte informovat svého lékaře nebo lékárníka, pokud během léčby přípravkem Ziagen začnete užívat nějaký další léčivý přípravek.

Některá léčiva mohou ovlivňovat účinky přípravku Ziagen

Patří k nim:

- **fenytoin** pro léčbu epilepsie.
Informujte svého lékaře, pokud užíváte fenytoin. Lékař může v tomto případě potřebovat monitorovat Váš zdravotní stav během současné léčby přípravkem Ziagen.
- **methadon** používaný jako **náhražka heroínu**. Jelikož abakavir zvyšuje rychlost, kterou je methadon odstraňován z těla, pacienti užívající methadon budou sledováni pro možný výskyt abstinčních příznaků. Dávku methadonu může být nutné proto upravit.
Informujte svého lékaře, pokud jste léčen(a) methadonem.
- **Riocigvát**, pro léčbu **vysokého krevního tlaku v cévách** (plicních tepnách), které přenášejí krev ze srdce do plic. Váš lékař může dle potřeby snížit Vaši dávku riocigvátu, protože abakavir může zvyšovat hladinu riocigvátu v krvi.

Těhotenství

V průběhu těhotenství se podávání přípravku Ziagen nedoporučuje. Ziagen a podobné léčivé přípravky mohou způsobit nežádoucí účinky u doposud nenarozených dětí. **Pokud jste** v průběhu těhotenství **užívala přípravek Ziagen**, může lékař požadovat v zájmu sledování vývoje dítěte pravidelné krevní a jiné diagnostické testy. U dětí, jejichž matky užívaly v průběhu těhotenství NRTI, převažuje přínos z ochrany proti HIV nad rizikem nežádoucích účinků.

Kojení

U žen infikovaných HIV se kojení **nedoporučuje**, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě. Malé množství složek přípravku Ziagen může také přecházet do mateřského mléka. Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **poradte se co nejdříve** se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neřídte motorová vozidla a neobsluhujte stroje, dokud se necítíte dobře.

Důležité informace o některých složkách perorálního roztoku Ziagen

Toto léčivo obsahuje jako sladidlo sorbitol (přibližně 5 g na 15 ml roztoku), které může mít mírný laxativní efekt. Neužívejte léčiva obsahující sorbitol, pokud trpíte dědičnou hereditární intolerancí fruktózy. Kalorická hodnota sorbitolu je 2,6 kcal/g.

Ziagen také obsahuje konzervační látky (*parahydroxybenzoáty*), které mohou způsobit alergickou reakci (pravděpodobně opožděného typu).

Přípravek Ziagen obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Perorální roztok přípravku Ziagen obsahuje 50 mg propylenglykolu v 1 ml. Při užívání podle doporučeného dávkování obsahuje jedna 15ml dávka přibližně 750 mg propylenglykolu.

- Pokud je Vaše dítě mladší než 5 let, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem, než mu podáte tento léčivý přípravek, a to zejména pokud užívá jiné léčivé přípravky, které obsahují propylenglykol nebo alkohol.
- Pokud jste těhotná nebo kojíte, neužívejte tento léčivý přípravek, pokud Vám to nedoporučí lékař. Váš lékař může provést další kontroly, zatímco budete užívat tento léčivý přípravek.
- Pokud trpíte onemocněním jater nebo ledvin, neužívejte tento léčivý přípravek, pokud Vám to nedoporučí lékař. Váš lékař může provést další kontroly, zatímco budete užívat tento léčivý přípravek.

3. Jak se Ziagen užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Ziagen se užívá s jídlem nebo bez jídla.

Zůstaňte v pravidelném kontaktu se svým lékařem

Přípravek Ziagen pomáhá upravit Váš zdravotní stav. Aby mohl zabránit ve zhoršování nemoci, je třeba ho užívat každý den. I tak se ale u Vás mohou rozvinout další infekce a onemocnění, která souvisejí s infekcí virem HIV.

Je důležité, abyste zůstal(a) v kontaktu se svým lékařem a abyste neukončoval(a) léčbu přípravkem Ziagen dříve, než se poradíte se svým lékařem.

Kolik přípravku se užívá

Dospělí, dospívající a děti s tělesnou hmotností alespoň 25 kg

Obvyklá dávka přípravku Ziagen je 600 mg (30 ml) denně. Dávka může být podána buď jako dávka 300 mg (15 ml) dvakrát denně nebo jako dávka 600 mg (30 ml) jednou denně.

Děti od 3 měsíců věku a s tělesnou hmotností nižší než 25 kg

Dávka závisí na tělesné hmotnosti dítěte. Doporučenou dávkou je 8 mg/kg dvakrát denně nebo 16 mg/kg jednou denně až do maximální celkové denní dávky 600 mg denně:

Jak odměřit dávku přípravku Ziagen a užít léčivo

K přesnému odměření své dávky používejte dávkovací perorální stříkačku, která je součástí dodávaného balení. Plná stříkačka obsahuje 10 ml roztoku. Postupujte podle tohoto návodu:

1. Odstraňte plastový obal ze stříkačky/adaptéru.
2. **Sejměte z lahvičky uzávěr (víčko).** Víčko odložte tak, abyste jej neztratil(a).
3. Sejměte adaptér ze stříkačky.
4. Držte lahvičku pevně a do jejího hrdla zasuňte umělohmotný adaptér.
5. Do adaptéru upevněte stříkačku.
6. Obraťte lahvičku dnem vzhůru.
7. **Vytažením pístu stříkačky** natáhněte do stříkačky předepsané množství roztoku.
8. Obraťte lahvičku zpět do polohy hrdlem vzhůru a **vyjměte stříkačku** z adaptéru.
9. **Vložte otevřený konec stříkačky do úst** a nasměrujte ho proti vnitřku tváře. **Vyprázdněte stříkačku stlačením pístu**, které má být pomalé, abyste měl(a) dost času na spolknutí roztoku. Rychlé vystříknutí roztoku dozadu do hrdla by mohlo vyvolat dávení nebo dušení.
10. **Po každém vyprázdnění stříkačku důkladně vyčistěte.**
11. **Opakujte výše uvedené kroky v bodech 5 až 10**, dokud neužijete celou dávku přípravku. *Např., pokud Vaše dávka roztoku má být 30 ml, musíte stříkačku léčivým přípravkem naplnit 3x a tento obsah užít.*
12. Po užití celé dávky stříkačku důkladně umyjte v čisté vodě. Před opětovným použitím nechte stříkačku vyschnout.
13. Nasad'te zpět uzávěr lahvičky a utáhněte ho.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Ziagen, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) velké množství tohoto léčivého přípravku, informujte o tom svého lékaře nebo lékárníka, nebo se poraďte na pohotovostním oddělení nejbližší nemocnice.

Jestliže jste zapomněl(a) přípravek Ziagen užít

Zapomenete-li si vzít dávku léčiva, vezměte si ji hned, jakmile si vzpomenete. Potom pokračujte v užívání stejně jako předtím. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Je důležité, abyste Ziagen užíval(a) pravidelně, protože jeho nepravidelné užívání může zvýšit pravděpodobnost výskytu hypersenzitivních reakcí.

Jestliže jste přípravek Ziagen přestal(a) užívat

Pokud jste z jakéhokoli důvodu přestal(a) užívat Ziagen a zejména pokud jste tak učinil(a) v domnění, že máte nežádoucí účinky, nebo kvůli nějakému jinému onemocnění:

Porad'te se se svým lékařem předtím, než případně začnete přípravek Ziagen znovu užívat. Váš lékař posoudí, zda příznaky mohly souviset s hypersenzitivní reakcí. Pokud lékař usoudí, že nežádoucí účinky mohly s hypersenzitivní reakcí souviset, **sdělí Vám, abyste již nikdy přípravek Ziagen ani jiný přípravek obsahující abakavir** (tzn. např. léčiva s názvem **Triumeq, Trizivir nebo Kivexa**) **neužíval(a)**. Je důležité dodržet toto doporučení lékaře.

Pokud lékař usoudí, že přípravek Ziagen můžete znovu začít užívat, může Vás požádat, abyste první dávky tohoto přípravku užil(a) v místech, kde pro Vás v případě potřeby bude snadno a rychle dostupná lékařská péče.

4. Možné nežádoucí účinky

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při léčení infekce virem HIV nelze vždy říci, zda jsou vzniklé nežádoucí účinky způsobeny přípravkem Ziagen nebo jinými léčivými přípravky, které souběžně užíváte, nebo vlastním onemocněním HIV. **Z tohoto důvodu je velmi důležité, abyste informoval(a) svého lékaře o jakýchkoli změnách svého zdravotního stavu.**

I u pacientů, kteří nemají gen HLA-B*5701, se může vyvinout hypersenzitivní reakce (závažná alergická reakce) popsaná v této příbalové informaci pod názvem „Hypersenzitivní reakce“. **Je důležité, abyste si informaci o této závažné reakci přečetl(a) a porozuměl(a) jí.**

Stejně jako nežádoucí účinky přípravku Ziagen shrnuté níže, mohou se v průběhu kombinované léčby infekce virem HIV rozvinout i další zdravotní potíže.

Je důležité, abyste si přečetl(a) další informace v tomto bodě s názvem „Další možné nežádoucí účinky kombinované léčby infekce HIV“.

Hypersenzitivní reakce

Přípravek Ziagen obsahuje abakavir (abakavir je léčivá látka obsažená rovněž v přípravcích Trizivir, Triumeq a Kivexa).

Abakavir může způsobit závažnou alergickou reakci zvanou hypersenzitivní reakce.

Tyto hypersenzitivní reakce byly pozorovány častěji u osob užívajících léčivé přípravky obsahující abakavir.

Kdo je náchylnější k rozvoji těchto reakcí?

U kteréhokoli pacienta, který užívá přípravek Ziagen, se může rozvinout hypersenzitivní reakce na abakavir, která může být život ohrožující, pokud se v užívání přípravku Ziagen pokračuje.

Je pravděpodobnější, že se tato reakce vyvine, pokud máte gen **HLA-B*5701** (avšak tato reakce se může objevit, i když tento gen nemáte).

Před zahájením léčby přípravkem Ziagen byste měl(a) být na přítomnost tohoto genu testován(a). **Pokud víte, že tento typ genu máte, informujte o tom svého lékaře dříve, než začnete přípravek Ziagen užívat.**

Asi u 3 až 4 osob z každých 100 pacientů léčených abakavirem v klinické studii, kteří neměli gen HLA-B*5701, se hypersenzitivní reakce vyvinula.

Jaké jsou příznaky?

Nejčastějšími příznaky jsou:

- **horečka** (vysoká teplota) a **kožní vyrážka**.

Dalšími častými příznaky jsou:

- pocit na zvracení (nauzea), zvracení, průjem, bolesti břicha a silná únava.

Další příznaky zahrnují:

bolesti kloubů nebo svalů, otok hrdla, dušnost, bolest v krku, kašel, občas bolest hlavy, zánět spojivek (*konjunktivitida*), vředy v ústní dutině, nízký krevní tlak, brnění nebo necitlivost rukou nebo nohou.

Kdy se tyto reakce objeví?

Hypersenzitivní reakce se může vyskytnout kdykoli v průběhu léčby přípravkem Ziagen, obvykle se však objeví v prvních šesti týdnech užívání abakaviru.

Pečujete-li o dítě, které je léčeno přípravkem Ziagen, je důležité, abyste této informaci o hypersenzitivní reakci porozuměl(a). Objeví-li se u Vašeho dítěte níže popisované příznaky, je nezbytné, abyste postupoval(a) podle uvedených instrukcí.

Neprodleně zavolejte svého lékaře, pokud se:

3) objevila kožní vyrážka, NEBO

4) objevil jeden nebo více příznaků z alespoň DVOU následujících skupin:

- horečka,
- dušnost (dechové obtíže), bolest v krku nebo kašel,
- nevolnost nebo zvracení, průjem nebo bolesti břicha,
- silná únava nebo bolestivost nebo celkový pocit nemoci.

Lékař Vám může doporučit, abyste přestal(a) přípravek Ziagen užívat.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Ziagen

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Ziagen z důvodu hypersenzitivní reakce, **NESMÍTE Ziagen ani žádný jiný léčivý přípravek obsahující abakavir (např. Trizivir, Triumeq nebo Kivexa) UŽ NIKDY ZNOVU UŽÍT.** Pokud to uděláte, během hodin by u Vás mohlo dojít k výraznému poklesu krevního tlaku, což by mohlo vést až k úmrtí.

Pokud jste v minulosti z jakéhokoli důvodu přestal(a) užívat přípravek Ziagen - zejména pokud jste tak učinil(a) v domnění, že máte nežádoucí účinky, nebo kvůli nějakému jinému onemocnění:

Poradte se se svým lékařem dříve, než znovu začnete přípravek Ziagen užívat. Lékař zkontroluje, zda **Vaše příznaky měly souvislost** s hypersenzitivní reakcí. V případě, že lékař zjistí, že příznaky mohly souviset, budete poučen(a), že již **nikdy znovu nesmíte přípravek Ziagen ani žádný jiný přípravek obsahující abakavir (např. Trizivir, Triumeq nebo Kivexa) užít.** Je důležité tato doporučení dodržovat.

Občas se hypersenzitivní reakce vyvinuly i u osob, které znovu začaly užívat přípravky s obsahem abakaviru, ale před ukončením užívání měly pouze jeden příznak uvedený na průkazce pacienta.

Velmi vzácně se u pacientů, kteří užívali léčivé přípravky obsahující abakavir v minulosti bez jakýchkoli příznaků hypersenzitivity, vyvinula hypersenzitivní reakce, když znovu začali užívat tyto přípravky.

Pokud lékař usoudí, že přípravek Ziagen můžete znovu začít užívat, může Vás požádat, abyste první dávky tohoto přípravku užil(a) v místě, kde bude v případě potřeby snadno a rychle dostupná lékařská péče.

Jste-li na přípravek Ziagen hypersenzitivní, vraťte všechny své nevyužívané tablety přípravku Ziagen. Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Balení přípravku Ziagen obsahuje **průkazku pacienta**, která Vám i zdravotnickým pracovníkům připomene hypersenzitivitu. **Odrhňte tuto průkazku a mějte ji stále u sebe.**

Časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **až 1 osobu z 10:**

- hypersenzitivní reakce;
- pocit na zvracení (*nauzea*);
- bolest hlavy;
- zvracení (*vomitus*);
- průjem;
- nechutenství;
- letargie, únava;
- vysoká teplota (horečka);
- kožní vyrážka.

Vzácné nežádoucí účinky

Mohou postihnout **až 1 osobu z 1 000**:

- zánět slinivky břišní (*pankreatitida*).

Velmi vzácné nežádoucí účinky

Mohou postihnout **až 1 osobu z 10 000**:

- kožní vyrážka, která se může projevit výsevem puchýřů a vypadat jako malé terčiky (centrální tmavé skvrny jsou obklopené bledší plochou s tmavým prstencem kolem dokola – tento typ kožní vyrážky se odborně nazývá *erythema multiforme*);
- rozsáhlá kožní vyrážka s puchýři a olupující se kůží, obzvláště v okolí úst, nosu, očí a pohlavních orgánů (*tzv. Stevens-Johnsonův syndrom*) a závažnější forma této kožní vyrážky, při které dochází k olupování kůže na více než 30 % tělesného povrchu (*tzv. toxická epidermální nekrolýza*);
- laktátová acidóza (vzestup kyseliny mléčné v krvi).

Pokud se u Vás objeví některý z výše uvedených příznaků, vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc.

Pokud se u Vás objeví nežádoucí účinky

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, **sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi**.

Další možné nežádoucí účinky kombinované léčby infekce HIV

Kombinovaná léčba, jako je např. přípravek Ziagen, může způsobovat další zdravotní potíže, které se mohou objevit v průběhu léčby infekce virem HIV.

Příznaky infekce a zánětu

Staré infekce mohou znovu propuknout

Osoby s pokročilou infekcí virem HIV (AIDS) mají slabý imunitní systém (přirozenou obranyschopnost) a mohou se u nich s větší pravděpodobností vyvinout závažné infekce (oportunní infekce). Pokud tito pacienti zahájí léčbu, může se stát, že staré skryté infekce znovu vzplanou a projeví se příznaky i objektivními známkami zánětu. Tyto příznaky jsou pravděpodobně způsobeny tím, že se imunitní systém stává silnějším a tělo pak může proti těmto infekcím bojovat. Příznaky obvykle zahrnují **horečku** a něco z dále uvedeného:

- bolest hlavy;
- bolest žaludku;
- dušnost.

Ve vzácných případech, jak imunitní systém posiluje, může také napadnout zdravou tělesnou tkáň (*autoimunitní choroby*). Příznaky autoimunitních chorob se mohou objevit mnoho měsíců poté, co jste začal(a) užívat léčivý přípravek k léčbě infekce HIV. Příznaky mohou zahrnovat:

- palpítace (rychlý nebo nepravidelný tlukot srdce) nebo třes;
- hyperaktivitu (nadměrný neklid a pohyblivost);
- slabost začínající v rukou a nohou a postupující směrem k trupu.

Pokud se u Vás během užívání přípravku Ziagen objeví jakékoli příznaky infekce:

Sdělte to okamžitě svému lékaři. Neužívejte další léky proti infekci dříve, než se poradíte se svým lékařem.

Mohou se u Vás objevit problémy s kostmi

U některých osob, které užívají kombinovanou léčbu infekce virem HIV, se může objevit onemocnění nazývané osteonekróza. Při tomto onemocnění části kostní tkáně odumírají z důvodu nedostatku cévního zásobení kostí. S větší pravděpodobností se toto onemocnění objeví u osob:

- pokud užívají kombinovanou léčbu již po delší dobu;
- pokud rovněž užívají protizánětlivé léky nazývané kortikosteroidy;
- pokud konzumují alkohol;

- pokud je jejich imunitní systém velmi slabý;
- pokud mají nadváhu.

Příznaky osteonekrózy jsou:

- ztuhlost kloubů;
- bolesti (zvláště kyčlí, kolen a ramen);
- obtíže s pohybem.

Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků:

Sdělte to svému lékaři.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ziagen uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Odstraňte nepoužitý sirup po 2 měsících od prvního otevření lahvičky.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ziagen obsahuje

Léčivou látkou přípravku Ziagen je abakavir. Jeden mililitr perorálního roztoku Ziagen obsahuje 20 mg abakaviru (ve formě abakavir-sulfátu).

Dalšími složkami přípravku Ziagen jsou tekutý krystalizující sorbitol 70% (E 420), dihydrát sodné soli sacharinu, dihydrát natrium-citrátu, kyselina citronová, methylparaben (E 218), propylparaben (E 216), propylenglykol (E 1520), maltodextrin, kyselina mléčná, triacetin, umělé jahodové a banánové aroma, čištěná voda, hydroxid sodný a/nebo kyselina chlorovodíková (k úpravě pH).

Jak přípravek Ziagen vypadá a co obsahuje toto balení

Ziagen perorální roztok je čirý až nažloutlý, s jahodovou/banánovou příchutí. Jeho barva se může časem změnit na hnědou. Dodává se v polyethylenové lahvičce s dětským bezpečnostním uzávěrem. Lahvička obsahuje 240 ml (20 mg abakaviru/ml) perorálního roztoku. Součástí balení je rovněž 10ml stříkačka pro perorální dávkování a plastový adaptér.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce: ViiV Healthcare Trading Services UK Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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
viiiv.med.info@viiivhealthcare.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@viiivhealthcare.com

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.